

**THROMBOSEPROPHYLAXE
MIT NIEDRIG DOSIERTEM DEXTRAN**

Johannes Joachim Brader

1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551912_0035

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel)
an der Chirurgischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. G. Heberer)

THROMBOSEPROPHYLAXE MIT NIEDRIG DOSIERTEM DEXTRAN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Johannes Joachim Brader
aus Memmingen

1979



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Meßmer, Prof. Dr. K. Wilhelm

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Brendel

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Dezember 1979

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. PATIENTEN UND METHODIK	3
1. Auswahl- und Ausschlusskriterien	4
2. Auswahl nach Random	4
3. Medikation	4
4. Frühmobilisation und Physiotherapie	5
5. ^{125}J -Radiofibrinogentest (RFT)	5
6. Meßgerät und Meßtechnik	6
7. Diagnose tiefe Venenthrombose (TVT)	7
8. Datenerfassung beim Patienten	9
9. Berechnungen	12
ANHANG	
1. Medikamente und Infusionslösungen	13
1.1 Medikamente	13
1.2 Infusionslösungen	15
C. ERGEBNISSE	17
1. Aufgenommene, ausgeschlossene und verstorbene Patienten	17
2. Ergebnisse des ^{125}J -Radiofibrinogentests	19
3. Vergleich der Patienten der Gruppe A und Gruppe B hinsichtlich anamnestischer, prä-, intra- und postoperativ erfaßter Daten	23
4. Ergebnisse des RFT bei Patienten mit Operation an der unteren Extremität	37
D. DISKUSSION	
1. Die Diagnose der tiefen Venenthrombose	45
1.1 Bedeutung der subjektiven klinischen Diagnostik	45
1.2 Referenzmethode Phlebographie	47
1.3 Ultraschall-Doppler Technik	48

1.4 Plethysmographie	49
1.5 Thermographie	50
1.6 Isotopenphlebographie - radioaktiv markierte Proteine - Gerinnungstests	51
2. Die Diagnose der TVT mit dem ^{125}J -Radio- fibrinogentest (RFT)	53
2.1 Darstellung von Thromben mit radioaktiv markiertem Fibrinogen	53
2.2 RFT: Applikation vor und nach Auftreten der TVT - Vergleich mit der Phlebographie	54
2.3 Klinische Relevanz des RFT zur Diagnose thrombo- embolischer Komplikationen	58
3. Gegenwärtiger Stand der Thromboembolieprophylaxe	61
3.1 Die Wirksamkeit verschiedener Prophylaxemethoden	61
3.1.1. Orale Antikoagulantien	62
3.1.2. Heparin	63
3.1.3. Dextran 70 und Dextran 40	65
3.2 Der antithrombotische Effekt von Dextran 60	68
3.3 Eigene Untersuchung des antithrombotischen Effekts von Dextran 60	68
4. Mechanismus der Dextranwirkung	71
4.1 Die Pharmakokinetik verschiedener Dextrane	71
4.2 Beeinflussung von Blutviskosität und Rheologie	72
4.3 Beeinflussung von Plättchenadhäsivität und Faktor VIII	74
4.4 Dextraninduzierte anaphylaktoide Reaktionen	75
E. ZUSAMMENFASSUNG	79
F. LITERATURVERZEICHNIS	81

A. EINLEITUNG

Systematische Untersuchungen mit objektiven Methoden wie Phlebographie und Radiofibrinogentest, führten zu dem Ergebnis, daß tiefe Venenthrombosen (TVT) bei hospitalisierten Patienten wesentlich häufiger vorkommen als bisher allgemein angenommen wurde: Jeder dritte Patient der allgemeinen Chirurgie entwickelt in der ersten Woche nach der Operation eine TVT (26, 39, 40, 78, 88, 120, 256). Bei Patienten mit Femurkopffrakturen und totalem Hüftgelenkersatz steigt die Häufigkeit auf 50 - 80 % TVT postoperativ (34, 65, 93, 99, 180).

Sehr oft ist die tödliche Lungenembolie (LE) das erste klinische Zeichen einer TVT. Wahrscheinlich verursachen TVT auch viel häufiger kleinere LE (37, 41, 147) und führen damit zu Cor pulmonale und Rechtsherzbelastung. Die chronisch venöse Insuffizienz und das Postthrombotische Syndrom sind weitere Spätfolgen der TVT (70, 237).

Die therapeutischen Möglichkeiten diese thromboembolischen Komplikationen (TEK) zu beeinflussen sind gering, bedenkt man, daß bei der Hälfte aller letalen LE der Tod 15 min nach Auftreten des akuten Ereignisses eintritt (86, 223, 228). Fibrinolytika und Antikoagulantien haben eine hohe Nebenwirkungsrate und viele Kontraindikationen. Ebenso sind die Erfolge der chirurgischen Thrombektomie bei bis zu 80 % Rethrombosierungen nicht zufriedenstellend (79, 178, 220, 253).

Aus diesen Gründen sollten diese TEK durch eine generelle Prophylaxe verhindert werden. Da es bis heute nicht möglich ist, mit Sicherheit vorauszusagen, bei welchen Patienten TEK auftreten, scheint eine generelle Prophylaxe indiziert.

Diese Prophylaxe sollte einfach in der Anwendung sein, weder Kontraindikationen noch Nebenwirkungen aufweisen und zusätzlich bereits intraoperativ wirksam sein. Durch Studien mit Radiofibrinogentest (RFT) oder Phlebographie steht nämlich heute fest, daß die meisten TVT schon während der Operation entstehen (21, 50, 94, 134, 137, 155).

Die Mehrzahl der Autoren ist derzeit der Auffassung, daß kleine Dosen von subkutan appliziertem Heparin oder intravenöse Infusionen von Dextran die wirkungsvollste und risikoärmste Form der Prophylaxe vor TEK darstellen (Übersichten bei 9, 26, 88, 94, 164, 206, 231, 238, 256). Die subkutane Injektion von kleinen Dosen Heparin ist besonders wirksam in der elektiven, allgemeinen Chirurgie; bei Patienten in der Urologie, Gynäkologie und Orthopädie ist der Wirksamkeitsnachweis mit kleinen Heparindosen nicht mit Sicherheit erbracht (88, 164, 206, 231, 238). Neu und interessant ist die Kombination von subkutanen kleinen Heparindosen mit Dihydroergotamin zur Reduzierung thromboembolischer Komplikationen (41, 147, 151, 218, 266).

Die Thromboembolieprophylaxe durch intravenöse Dextraninfusion ist wirksam bei allgemeinchirurgischen und orthopädischen Patienten (26, 89, 239, 256). Bisher reicht die Reihe der unterschiedlichen Infusionsmengen von Dextran, mit denen ein antithrombotischer Effekt erzielt werden konnte von 1 x 500 ml Dextran intraoperativ (12, 125), bis zu 500 ml Dextran täglich über 12 Tage (65). Die meisten Autoren beginnen die Dextranprophylaxe durch Infusion von 500-1000 ml Dextran vor Beginn der Operation; postoperativ werden jeden 2. Tag weitere 500 ml Dextran infundiert.

Bislang ist jedoch nicht bekannt, ob diese hohe Dosierung zum Erreichen des gewünschten antithrombotischen Effekts notwendig ist. Da darüberhinaus die postoperative Infusion von 500 ml Dextran bei älteren und alten Patienten zu einer Kreislaufbelastung führen kann, sollte geprüft werden, ob eine effektive Thromboseprophylaxe auch bei wesentlich geringerer Dosierung erreicht werden kann.

B. PATIENTEN UND METHODIK

Von Juli 1976 bis Januar 1977 wurde in der Chirurgischen Universitätsklinik München Thalkirchnerstr. 48 eine prospektive, randomisierte Studie an insgesamt 105 Patienten durchgeführt.

In dieser Arbeit wird über die 58 Patienten der Gruppe B berichtet, bei denen eine fraktionierte Dosis von insgesamt 1000 ml Dextran infundiert wurde.

1. Auswahl- und Ausschlußkriterien

In die Studie werden Patienten aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllen:

- a) Elektive Eingriffe in der allgemeinen Chirurgie, in Allgemeinnarkose oder Spinalanästhesie von mindestens 30 min Dauer.
- b) Alter des Patienten über 40 Jahre.
- c) Krankenhausaufenthalt postoperativ mindestens 7 Tage.

Von der Studie auszuschließen waren Patienten mit:

- a) Notfallmäßigen Operationen.
- b) Eingriff an Thyreoidea und Parathyreoidea.
- c) Mastektomie links, bzw. Mastektomie rechts wenn der Schnitt auf den linken Thorax übergeht.

Bei diesen Patienten ist eine korrekte Durchführung des ^{125}J -Radiofibrinogentests (RFT) nicht möglich.

Um die Gültigkeit des RFT bei Patienten mit Operationen an den unteren Extremitäten zu prüfen werden 5 Patienten in die Studie aufgenommen, die bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt sind und gesondert abgehandelt werden (s.S. 37).

- d) Kontraindikationen für das zu prüfende Medikament Dextran 60: manifeste Niereninsuffizienz, dekompensierte Herzinsuffizienz sowie schwere Blutungstendenz (85, 89).

Jeder Patient wird über Technik und Risiken (Hepatitis, Strahlenbelastung) der an ihm durchzuführenden Untersuchung unterrichtet und erst im Falle seines Einverständnisses in die Studie aufgenommen.

2. Auswahl nach Random

Vor Beginn der Studie wurden die Patienten von einer nicht an der Studie beteiligten Person nach Zufallszahlen in zwei verschiedene Gruppen (A und B) eingeteilt. Die nummerierten Couverts werden erst unmittelbar nach Aufnahme des Patienten in die Studie geöffnet.

3. Medikation

Gruppe A 500 ml Dextran 60* i.v. nach Narkoseeinleitung
Infusionsdauer 1 h.

Gruppe B 500 ml Dextran 60*i.v. nach Narkoseeinleitung
Infusionsdauer 1 h.

zusätzlich 100 ml Dextran 60*vom 1. - 5. postoperativen Tag
in Abständen von 24 h.
Infusionsdauer 30 min.

Die intraoperative und postoperative Infusionstherapie und Medikation erfolgt nach der Verordnung des Anästhesisten bzw. des behandelnden Arztes mit folgenden Einschränkungen:

Nicht zugelassen sind: andere Dextrane wie Rheomakrodex, Longasteril, Deltaplasmat, Onkovertin, Schiwadex; Gelatinepräparate wie Gelifundol oder Neo-Plasmagel; sowie Stärkepräparate z.B. HÄS, Plasmasteril.

Medikamente, die mit der in der Studie festgelegten Thromboseprophylaxe kollidieren könnten, sind für die gesamte Zeit der Studie untersagt: z.B. Heparin- und Kuminpräparate wie Calciparin, Liquemin, Marcumar oder Sintrom, sowie Acetylsalicylsäure, Butazolidin und Dihydergotamin.

Sofern eine Medikamentenkollision unumgänglich ist, wird dies dem Studienleiter mitgeteilt. Die Prophylaxe wird nach Sachlage weitergeführt, ebenso werden die Patienten weiter kontrolliert, jedoch bei den statistischen Berechnungen **n i c h t** berücksichtigt.

* Macrodex 6% mit 0,9% NaCl; mittleres Molekulargewicht 60000 Fa. Knoll AG Ludwigshafen

4. Frühmobilisation und Physiotherapie

Die Patienten werden ausnahmslos dem Routineprogramm der postoperativen Nachbehandlung unterworfen.

Das Programm das in Atemtherapie, Kreislaufgymnastik und Bewegungstherapie unterteilt ist, wird zweimal täglich durchgeführt. Es umfaßt manuelle Techniken zur Vergrößerung der Thorax- und Zwerchfellbewegungen, Vibrationen des Thorax durch Abklopfen und Sekretabhusten, sowie 100 - 150 ml Totraumvergrößerung zur Atemstimulation durch das Giebelrohr. Außerdem erfolgen 2 x 15 min Kreislaufgymnastik in Gruppentherapie, passive Extremitätenbewegungen und 2 x täglich Aufstehen mit gewickelten Beinen.

Patienten mit spinaler Anästhesie werden erst am Tag nach der Operation in das aktive Nachbehandlungsprogramm aufgenommen.

Bezüglich der Lagerung radioaktiver Substanzen und deren Applikation am Menschen arbeiteten wir mit dem Strahlenschutzbeauftragten der Chirurgischen Universitätsklinik München und einem Nuklearmediziner des Institutes für Nuklearmedizin der Universität München zusammen.

5. ^{125}J -Radiofibrinogentest (RFT)

Jeder Patient, der in die Studie aufgenommen wurde, wird mittels ^{125}J -Radiofibrinogentest (RFT) untersucht. Wir haben die Schilddrüsenblockade nach der von JUNG et al. (134) beschriebenen Methode vorgenommen: Am Tag vor der Operation erhält der Patient 3 ml 5%ige Kaliumjodidlösung (150 mg) in Wasser peroral. Die gleiche Dosis Kaliumjodidlösung erhält er an den nachfolgenden Tagen jeweils vor der Messung bis zum 8. postoperativen Tag einschließlich. Patienten, die peroral nichts einnehmen können, erhalten 10 ml 1%iges Natriumjodid (100 mg) pro die intravenös injiziert.

Das homologe ^{125}J -Humanfibrinogen wurde vom Radio Chemical Centre, Amersham, England bezogen. Jede Ampulle enthält 1,2 mg jodiertes Fibrinogen in gefrieretrockneter Form, mit einer spezifischen Aktivität von 100 μCi . Die Auflösung des Präparats in 1,1 ml Aqua

dest. pro injektionen ergibt eine zur Injektion geeignete isotone Lösung, mit 0,75 % Natriumcitrat, 0,65 % Natriumchlorid und 22 mg Humanalbumin.

Die Methodik des RFT übernahmen wir von KAKKAR (138) und JUNG et al. (134). Um eine Kontamination des Operationstrakts zu vermeiden erfolgte die Applikation des Tracers jedoch nicht präoperativ, sondern innerhalb der ersten Stunde n a c h der Operation.

6. Meßgerät und Meßtechnik

Zur Feststellung der lokalen Jodaktivität wurde der 235 Isotope Localisation Monitor D.A. Pitman Ltd, Weybridge, Surrey, England verwendet. Dieses Gerät ist ein tragbares, batteriegespeistes Scintillationsratemeter mit einem beweglichen Kollimator, der den Natriumjodidkristall abschirmt. Beim Isotop ^{125}J zählt das Gerät je nach Wahl der Meßstufe 0 - 300 counts pro Sekunde (134, 196).

Vor der Injektion des Radiofibrinogens wird am Patienten eine Leermessung durchgeführt. Damit kann festgestellt werden, ob der Patient bereits radioaktives Material inkorporiert hat, das spätere Meßergebnisse verfälscht.

Frühestens eine Stunde nach der intravenösen Injektion des Radiofibrinogens wird die lokale Anreicherung des ^{125}J erstmals festgestellt. Dadurch werden die Beinvenen etwas entleert, was vorallem bei Varizenträgern eine bessere Beurteilung der Meßwerte erlaubt (134).

Der Kollimator wird zuerst über der Schilddrüse aufgesetzt und die absolute Aktivität über der Schilddrüse erfaßt. Danach wird die Stelle der höchsten präkordialen Aktivität (4. ICR parasternal links) markiert und der Uptake in counts pro Sekunde ermittelt. Der Isotopenlokalisationsmonitor wird nun auf die Prozentskala umgeschaltet und die lokale Jodanreicherung über dem Herzen auf 100 % abgeglichen. Die Aktivität über den Beinen kann jetzt als relativer Anteil der Präkordialaktivität gemessen werden.

An jedem Bein werden 12 Meßstellen gekennzeichnet (Abb. 1): Punkt 1 in der medialen Knöchelgrube; Punkt 2 - 5 entlang der medialen Schienbeinkante; Punkt 6 in der Kniekehle und Punkt 7 - 12 zwischen dem medialen Epikondylus femoris und der Leiste.

Am Ende der Messung wird nochmals die prozentuale Präkordialaktivität kontrolliert. Bei der pro Meßstelle aufgewendeten Zeit ist ein Minimum von 1000 Impulsen pro Minute erforderlich (134). Unter Berücksichtigung des radioaktiven Untergrunds liegt dann der statistische Fehler bei 5 % des Nettomeßwerts (66).

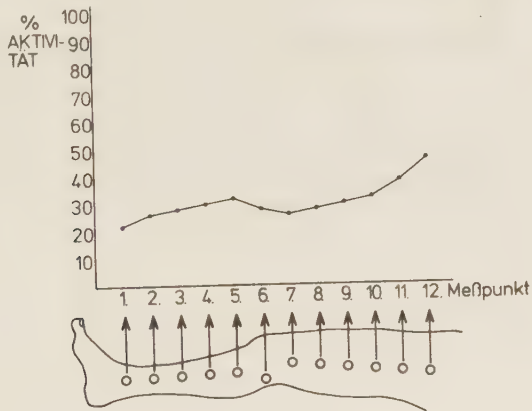


Abb. 1

Abb. 1 Lokale ^{125}J -Fibrinogenaktivität in Prozent der präkordialen Aktivität über 12 Meßpunkten am Bein eines Patienten der Gruppe B am 3. Tag nach Operation. Die etwas höhere Aktivität im Bereich der Wadenmuskulatur und der Leiste ist physiologisch: keine Thrombose.

7. Diagnose tiefe Venenthrombose (TVT)

Ist die lokale Jodaktivität über einer oder mehreren Meßstellen um mehr als 20 % gegenüber den benachbarten Punkten erhöht, so gilt dies als positiver Befund im Sinne einer sich entwickelnden TVT. Wenn dieser Befund am nächsten Tag bestätigt wird, so ist die Diagnose TVT gestellt (Abb. 2). Diese wird dem behandelnden Arzt und dem Studienleiter mitgeteilt, die für eine entsprechende Therapie verantwortlich sind.



Abb. 2



Abb. 2 Erhöhte Aktivität über Punkt 3 und 4 am rechten Bein eines Patienten der Gruppe B am 3. Tag postoperativ: Verdacht auf TVT. Bleibt die lokale Jodaktivität am nächsten Tag erhöht, so liegt ein positives Resultat im Sinne einer TVT vor.

Wie schon erwähnt ist die ^{125}J -Fibrinogeninjektion bei allen Patienten erst eine Stunde postoperativ vorgenommen worden. Alle Patienten, bei denen die lokale Jodaktivität am Operationstag im Sinne einer sich entwickelnden TVT erhöht war, mußten aus der Studie ausgeschlossen werden. Es konnte nämlich nicht entschieden werden, ob der Thrombus schon vor der Operation vorhanden und danach weiter gewachsen war, oder ob der Thrombus intra- oder postoperativ entstanden ist (74, 75). Dies ist jedoch für die prophylaktische Wirkung zu prüfender Medikamente von entscheidender Bedeutung.

8. Datenerfassung beim Patienten

8.1 Protokoll des RFT (scintillation scanning findings)

Im Protokoll über den RFT werden folgende Daten festgehalten:

- 1) Nummer in der Randomisierungsliste, Name und Geschlecht des Patienten
- 2) die Aktivität des ^{125}J am Tag der Injektion (Dose of Fibrinogen)
- 3) die Chargennummer (Batch No.), die den Spenderpool kennzeichnet, dem das Fibrinogen entnommen wurde
- 4) das Datum der Injektion
- 5) der Meßbereich des Ratemeters (Monitor Scale), der für die jeweilige Messung eingestellt war
- 6) die absolute Präkordialaktivität (Heart Count)
- 7) die über 8 Tage, prozentual zur präkordialen gemessene Aktivität über den 12 Meßpunkten an beiden Beinen

Als Beispiele sind zwei RFT-Protokolle von Patienten der Gruppe B wiedergegeben:

Das Protokoll der Patientin B.B. Nr. 47 (s.S. 10) zeigt einen normalen Verlauf der lokalen Jodfibrinogenaktivität über den 12 Meßpunkten an beiden Beinen, sowie das Protokoll von Herrn H.G. Nr. 24, bei dem am 4. Tag postoperativ eine TVT am rechten Unterschenkel festgestellt wird (s.S. 11).

8.2 Datenerfassungsbogen für den Patienten

Für die statistische Auswertung wird für jeden Patienten ein Datenerfassungsbogen erstellt, in dem folgende Daten festgehalten sind:

- 1) Alter, Größe, Gewicht; Blutgruppe und Rhesusfaktor.
- 2) Faktoren die unseres Erachtens für thromboembolische Komplikationen prädisponieren: a) Varikosis oder Ulkus cruris b) vorausgegangener Herzinfarkt; c) vorausgegangene Lungenembolie; d) bestehende Beinödeme. Treffen 2 dieser 4 Faktoren zusammen, so besteht für diesen Patienten voraussichtlich ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen nach der Operation (269).

SCHILLAGEN - 10.000 I.U. 1000 GS

Patient (Name) No.: 147 B.B. ♀

Gruppe B

Dose (I.U.) 122,1 µCi

Batch No.: 358

Date of Injection: 14.12.76

Days:	Pre op.	Op.	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th
Date:		14.12.	15.12.	16.12.	17.12.	18.12.	19.12.	20.12.	21.12.
Monitor Scale:		3 0 0	3 0 0	3 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0	1 0 0
Heart Count:		2 4 0	2 8 0	2 1 0	1 7 0	1 2 8	1 0 8	8 0	6 8
Leg Points:									
LEFT	1	1 8	2 0	2 4	2 0	2 2	2 2	2 2	2 0
	2	2 0	2 2	2 8	2 4	2 6	2 4	2 4	2 4
	3	1 8	2 4	2 6	2 8	2 6	2 0	2 8	2 8
	4	2 0	2 0	2 0	2 4	2 0	1 8	2 6	2 4
	5	2 4	1 8	2 0	2 0	1 8	1 6	2 0	2 0
Knee	6	2 2	2 0	2 4	2 2	2 4	2 0	2 4	2 2
	7	2 4	2 4	2 2	2 0	2 2	2 2	2 0	2 4
	8	2 8	2 8	2 0	2 4	2 0	2 4	2 6	2 8
	9	2 0	3 0	2 6	2 8	2 0	2 2	2 8	3 0
	10	2 2	3 4	2 8	3 0	2 6	3 0	3 0	3 4
	11	2 6	3 0	3 4	3 4	3 4	3 4	3 2	3 4
	12	2 8	3 2	4 2	3 8	4 2	4 0	4 0	3 8
RIGHT	1	2 0	2 0	2 4	2 0	2 4	1 8	1 6	2 0
	2	2 4	2 4	2 6	2 4	2 6	2 0	1 8	2 4
	3	2 6	2 0	2 6	2 6	2 6	2 0	2 0	2 6
	4	2 8	2 4	3 0	3 0	3 0	2 2	1 8	3 0
	5	3 0	2 0	2 8	2 4	2 8	1 8	2 0	2 4
Knee	6	2 8	1 8	2 2	2 8	2 2	1 6	2 2	2 8
	7	2 0	2 0	2 4	2 2	2 6	2 0	2 4	2 2
	8	2 4	2 2	3 0	2 8	2 8	2 2	3 0	2 8
	9	2 6	2 8	3 2	3 2	3 4	2 4	3 2	3 2
	10	3 0	3 0	3 8	3 4	3 8	3 0	3 4	3 4
	11	3 2	3 4	4 0	3 6	3 8	3 4	3 8	3 6
	12	3 4	3 4	4 6	4 4	4 6	4 0	4 6	4 4

RFT Protokoll 2

SCINTILLATION SYSTEM G. E. ELECTRONICS

C. I. Ref. No.: N. 31

Run (Date) No.: [] [2] [4] H.G. ♂

Dose of Fibrinogen: 116,5 µCi

Gruppe B

Batch No.: 346

Date of Injection: 11.8.76

ab 6. Tag 2x 12.500 I.E. Calciparin

Day:	Pre-op.	Op.	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	
Date:		11.8.	12.8.	13.8.	14.8.	15.8.	16.8.	17.8.	18.8.	
Monitor Scale:		300	300	100	100	100	100	30	30	
Heart Counts:		180	170	140	130	94	72	58	46	
Tag Points:										
LEFT	1		14	16	20	18	18	20	18	20
	2		16	18	22	22	20	20	20	22
	3		20	23	26	28	26	24	22	24
	4		16	18	30	32	30	28	26	28
	5		15	18	20	22	20	18	20	22
	6		16	20	22	24	26	24	26	26
	7		14	16	12	14	14	12	14	26
	8		14	18	14	12	14	10	12	20
	9		18	20	18	16	14	12	12	20
	10		20	24	24	22	20	18	20	22
	11		22	26	28	26	24	22	24	22
	12		28	32	34	32	30	32	34	30
RIGHT	1		18	20	19	20	18	22	24	22
	2		16	18	18	22	20	22	28	26
TVT	3		14	16	18	60	58	56	44	48
	4		14	18	18	48	54	64	52	46
	5		16	20	22	22	36	40	38	38
	6		20	22	20	22	26	27	24	22
	7		14	14	14	18	16	18	14	16
	8		16	16	14	18	16	16	14	16
	9		18	20	14	16	14	16	18	20
	10		22	24	20	22	20	22	22	22
	11		24	26	24	26	28	26	24	22
	12		30	32	30	34	38	36	34	32

- 3) Dauer des Krankenhausaufenthalts vor und nach der Operation.
- 4) Diagnose, Operationsart und Dauer der Operation; Art und Dauer der Narkose - Menge des Blutverlusts, sowie Vollbluttransfusionen und Infusionslösungen (Kolloide, Kristalloide, Proteine) während der Operation - gegebenenfalls ein intraoperativer, systolischer Blutdruckabfall von mehr als 30 mmHg gemessen am Ausgangswert bei Narkosebeginn.
- 5) Nüchternblutzuckerwert über 150 mg %; präoperative Thromboplastinzeit nach QUICK; Hämoglobinkonzentration und Hämatokritwert präoperativ und postoperativ von Tag 0 - 3 einschließlich - sowie Vollbluttransfusionen und Infusionslösungen (Kolloide, Kristalloide, Proteine, Nährlösungen), die nach der Operation von Tag 0 - 5 einschließlich appliziert werden.
- 6) Medikamente die dem Patienten innerhalb des Studienzeitraums zugeführt werden (siehe Anhang S. 13).

9. Berechnungen

Mittelwert, Standardabweichung und mittlerer Fehler des Mittelwerts werden für die erfaßten Daten berechnet.

Die statistische Prüfung der Ergebnisse erfolgt mittels Student-t Test. Für den Vergleich zweier relativer Häufigkeiten wird der χ^2 -Test angewendet, für Fallzahlen mit $n < 30$, die Yates'sche Korrektur.

ANHANG

1. Medikamente und Infusionslösungen

1.1 Medikamente

Folgende Medikamente wurden den Patienten innerhalb des Studienzeitraums verabreicht:

- 1) Zur Verbesserung der kardialen Leistungsfähigkeit wurden 38 Patienten der Gruppe A* und 37 Patienten der Gruppe B digitalisiert mit: Digoxin (Lanicor, Lanitop- Boehringer Mannheim; bzw. Novodigal- Beiersdorf)
- 2) Vor der Operation erhielten 3 Patienten der Gruppe A* und 6 Patienten der Gruppe B zur Prophylaxe bakterieller Infektionen folgende Breitbandantibiotika: Ampicillin (Totocillin, Binotal- Bayer); Doxycyclin (Vibramycin, Vibravenös- Pfitzer); Propicillin (Baycillin- Bayer); Gentamycin (Refobacin- Merck).

Patienten, bei denen postoperativ eine Infektion festgestellt wurde, konnten nach Erregertestung gezielt therapiert werden mit: Ampicillin + Cloxacillin (Ampiclox- Wülfling); Cephalotin bzw. Cephalexin (Ceporexlin bzw. Cepovenin- Hoechst/Glaxo); Minocyclin (Klinomycin- Lederle); Co-Trimoxazol (Bactrim- Roche); Lincomycin (Cillimycin- Hoechst); Neomycin + Bacitracin (Nebacetin- Byk Gulden); Euvernil + Sulfonamid (Spasmo-Euvernil, Heyden). Bei 13 Patienten der Gruppe A* und 17 Patienten der Gruppe B wurde eine bakterielle Infektion behandelt.

- 3) Zusätzlich zur routinemäßigen Frühmobilisation und Atemtherapie erhielten 34 Patienten der Gruppe A* bzw. 40 Patienten der Gruppe B folgende Medikamente zur Prophylaxe oder Therapie bronchopulmonaler Erkrankungen: Bromhexin (Bisolvon- Thomae); Chinocainhydrochlorid (Euphyllin- Byk Gulden); Panthenol (Bepanthen- Roche); Theophyllin + Papaverin (Perphyllon-Homburg).

* Werte der Dissertation von BEER (22) entnommen

- 4) 12 Patienten der Gruppe A* und 13 Patienten der Gruppe B hatten einen Nüchternblutzuckerwert über 150 mg%. Der Altersdiabetes wurde behandelt mit: Glibenclamid (Euglucon - Hoechst/Boehringer Mannheim); Glibornurid (Glutril - Roche); Tolbutamid (Rastinon - Hoechst). Der insulinabhängige Diabetes wurde behandelt mit: Altinsulin vom Rind oder Schwein (Insulin - Hoechst (Rind) Insulin S Hoechst (Schwein) - Hoechst); Intermediärinsulin (Depot-Insulin Hoechst klar, Depot-Insulin S Hoechst - Hoechst).

Weitere Pharmaka die den Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums verabreicht wurden sind aus untenstehender Liste ersichtlich.

a) Cardiaca

Clofibrat (Regelan - ICI-Pharma)
Clonidin (Catapressan - Boehringer Mannheim)
Clopamid + Reserpin (Briserin - Sandoz)
Dopamin (Dopamin-Nattermann - Nattermann)
Isoprenalin (Aludrin - Boehringer Ingelheim)
Propanolol (Dociton - ICI-Pharma)

b) Durchblutungsfördernde Medikamente

Bencyclan (Fludilat - Thiemann)
Meclofenoxat (Helfergin - Promonta)
Naftidrofuryl (Dusodril - Lipha)
Pentoxifyllinum (Trental - Albert Roussel)

c) Diuretika

Furosemid (Lasix - Hoechst)
Hydrochlorothiazid (Esidrix - Ciba)
Spironolakton (Aldaktone - Boehringer Mannheim)

d) Kortikosteroide

Dexamethason (Decadron - Sharp & Dohme)
Prednisolon (Soludecortin, Decortin - Merck)

e) Magen- und Darmpräparate

Al-Phosphat (Phosphalugel - Biotherax)
Bisacodyl (Dulcolax - Thomae)
Carbamoylcholinchlorid (Doryl - Merck)
Hyoscin-N-butylbromid (Buscopan comp. - Boehringer Ingelheim)
Metoclopropamid (Paspertin - Kali-Chemie Pharma)
Mg-Al-Silikat (Gelusil - Gödecke)
Sennaeextrakt (Pursennit - Sandoz)
Triflupromazin (Psyquil - Heyden)

f) Pankreas-, Leber- und Gallepräparate

Aprotinin (Trasylol - Bayer)
 Clemastin (Tavegil - Sandoz)
 Dehydrocholsäure (Decholin - Casselle-Riedel Pharma)
 Dimetinden (Fenistil - Zyma-Blaess)
 Pankreasenzyme (Pankreon forte - Kali-Chemie Pharma)
 Paromomycin (Humatin, Parke Davis)

g) Analgetica, Barbiturate und Opiate

Novaminsulfon (Baralgin - Albert-Roussel, Novalgin - Hoechst)
 Pentazocin (Fortral - Winthrop)
 Pethidin (Dolantin - Hoechst)
 Phenobarbital (Luminal - Bayer/Merck)

h) Aufbaupräparate, Eisen-, K^+ - und Ca^{++} -Substitution

Calciumglukonat (Calcium-Sandoz, Sandoz; Calcium-Nordmark, Nordmark; Frubiase Calcium forte, Dieckmann)
 Eisen-II-Sulfat (Eryfer - Hoechst, Resoferix - Geigy)
 Kaliumchlorid (Rekawan, Giuliani GmbH; Kalinor-Dragees, Kalinor-retard, Nordmark; Kalium-Duriles, Astra Chemicals)
 Metenolonacetat (Primobolan, Schering)
 Natrium-Eisen-III-Citrat (Kobalt-Ferrlecit, Nattermann)
 Vit. A, B, C, E, Rutin (Multibionta, Merck)
 Vit. B-Komplex (Neurobion - Cascan GmbH)
 Vit. B-Komplex + Folsäure (Hepabionta, Cascan GmbH)

i) Psychopharmaka und Tranquilizer

Clomipramin	(Anafranil, Geigy)
Diazepam	(Valium, Roche)
Dikaliumchlorazepat	(Tranxilium, Mack)
Haloperidol	(Haldol, Janssen)
Levomepromazin	(Neurocil, Bayer)
Nitrazepam	(Mogadan, Roche)
Promethazin	(Atosil, Bayer)

1.2 Infusionslösungen

Außer Dextran 60 erhielten die Patienten während des Beobachtungszeitraums folgende Infusionslösungen:

a) Proteinlösungen

Humanalbumin 5 % (Behringwerke)

b) Kristalloide Lösungen

Aminomel LX2, Elomel BX (Salvia)
 EAS-pfrimmer, Tutofusin LC und Aminofusin 10 % KH-frei (Pfrimmer)
 Inzolen (Kohler Chemie)
 Kochsalzlösung 0,9 % (Fresenius)
 Lävulose 5 % bzw. 10 %; Glukose 5,7 % bzw. 10 % (Apotheke r.d. Isar)

Mannitlösung 10 % (Boehringer Mannheim)
Ringerlaktat, Ringerlösung (Apotheke r.d.Isar)
Rocmalat, Rocmaline (HEK GmbH Lübeck)
Sorbitlösung 5 % (Apotheke r.d.Isar)

c) Nährlösungen

ALX (Salvia)
Aminosteril KE 800 (Fresenius)
Invertzuckerlösung 25 % (Apotheke r.d.Isar)
Triofusin E 1000, TPE 1800 (Pfrimmer)

In der Gruppe Nährlösungen wurden alle Infusionslösungen zusammengefaßt, die mehr als 800 Kcal pro Liter enthalten.

Die Menge der Lösungen, die in Gruppe A bzw. Gruppe B infundiert wurden, sowie die Anzahl der Patienten, die Infusionslösungen erhalten haben, können den Tabellen 11 - 16 entnommen werden (s.S. 31 - 36).

C. ERGEBNISSE

1. Aufgenommene, ausgeschlossene und verstorbene Patienten

In diese Studie wurden insgesamt 105 Patienten aufgenommen. 49 Patienten in die Gruppe A, über die an anderer Stelle berichtet wird (22) und 58 Patienten in die Gruppe B. Von den 58 Patienten der Gruppe B wurden 3 Frauen und 6 Männer ausgeschlossen:

a) weibliche Patienten

- B.M. Nr. 1 (chronische Osteomyelitis links über Meßpunkt 8 - 12)
- B.A. Nr. 3 (unmittelbar postoperativ erhöhte Werte im Sinne einer TVT Punkt 2 - 4 rechts)
- R.B. Nr. 6 (falsche Medikation: intraoperativ versehentlich Dextran 40)

b) männliche Patienten

- G.R. Nr. 7 (chronische Osteomyelitis links Punkt 9 - 12)
- D.M. Nr. 9 (falsche Medikation: am 3. Tag pop wurden die 100 ml Dextran 60 nicht infundiert)
- H.K. Nr.13 (chronische Osteomyelitis links Punkt 8 - 10)
- G.J. Nr.43 (unmittelbar postoperativ erhöhte Werte Punkt 3 - 4 links)
- W.W. Nr.45 (andere Anästhesieart)
- L.A. Nr.46 (falsche Medikation: am 1. Tag pop Heparin)

Folgende Patienten sind bei der statistischen Auswertung berücksichtigt, wurden aber vor dem 7. Tag nach der Operation aus der Studie ausgeschlossen:

a) weibliche Patienten

- L.A. Nr.11 (am 4. Tag postoperativ verstorben)
- K.T. Nr.17 (am 7. Tag postoperativ 500 ml Dextran 60)
- T.T. Nr.18 (am 5. Tag postoperativ verstorben)
- S.M. Nr.27 (am 6. Tag postoperativ 500 ml Dextran 40)

b) männliche Patienten

W.H. Nr.23 (am 4. Tag postoperativ verstorben)

H.G. Nr.24 (ab dem 6. Tag pop Heparin zur Therapie der TVT)

Innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie verstarben folgende 7 Patienten:

a) weibliche Patienten

L.A. Nr.11 (am 4. Tag pop; klinische Todesursache: Herz-Kreislaufversagen)

T.T. Nr.18 (am 5. Tag pop; klinische Todesursache: Herz-Kreislaufversagen bei Pneumonie, Tumorkachexie)

F.B. Nr.25 (am 8. Tag pop; klinische Todesursache: Tumorkachexie bei Lebermetastasen)

L.A. Nr.36 (am 11. Tag pop; klinische Todesursache: Herz-Kreislaufversagen, Leberversagen, Marasmus)

B.B. Nr.47 (am 21. Tag pop; klinische Todesursache: Koma hepaticum, Verschußikterus, basale Pneumonie)

b) männliche Patienten

W.H. Nr.23 (am 4. Tag pop; Exitus nach erneuter Operation wegen Ablösung des Anus praeter. Klinische Todesursache: Herz-Kreislaufversagen, Tumorkachexie)

S.G. Nr.55 (am 20. Tag pop; Patient war Zeuge Jehovas. Blutbild am 18. Tag pop: Hb 6,8 g/%, Hk 21 %; klinische Todesursache: Herz-Kreislaufversagen, Hypoxie; pathologisch-anatomische Diagnose: Echinokokkus alveolaris der Leber, Budd-Chiari Leber mit Hypoxämie und Stauung, peptische Magenulzera, hochgradige Lungsiderose. Weder in der Lunge, noch in den Bein- und Beckenvenen konnten Thromben nachgewiesen werden.)

Aufgrund der neuen Gesetzesregelung, daß verstorbene Patienten nur mit Genehmigung der Angehörigen autopsiert werden dürfen, konnte die Sektion nur bei dem Patienten S.G. (Nr. 55) durchgeführt werden. Damit ist in dieser Studie keine objektive Aussage hinsichtlich autopsisch verifizierter Lungenembolien möglich.

2. Ergebnisse des ^{125}J -Radiofibrinogentests

Für die Gruppe B standen somit für die statistische Auswertung 49 korrekte Protokolle der Patienten zur Verfügung. Bei nur 2 Patienten dieser Gruppe konnte ein Anstieg der lokalen Jod-Fibrinogenaktivität im Sinne einer TVT festgestellt werden:

P.H. Nr.43 Die stationäre Aufnahme dieser 71 Jahre alten Patientin erfolgte wegen eines inoperablen Collumcarzinoms (Stadium IV), das zu einer Stenose im Bereich des Sigma geführt hatte. Als Palliativeingriff wurde ein Anus praeter angelegt. Am 2. Tag nach der Operation wird über der Wadenmitte des linken Unterschenkels (Punkt 4) der RFT positiv (Abb. 3). Klinische Zeichen einer TVT, oder Lungenembolie traten im Beobachtungszeitraum nicht auf. Die Patientin wurde am 22. postoperativen Tag verlegt.

H.G. Nr.24 Der 48jährige Patient kam mit unklaren Rückenbeschwerden in die Klinik. Bei ihm wurde aufgrund eines Magenkarzinoms die Gastrektomie durchgeführt. Im unteren Bereich der Wadenmuskulatur tritt am 3. Tag pop eine TVT auf (Abb. 4). Klinisch wurden keine Anzeichen einer TVT oder LE festgestellt. Der Patient wird am 21. Tag pop nach Hause entlassen.

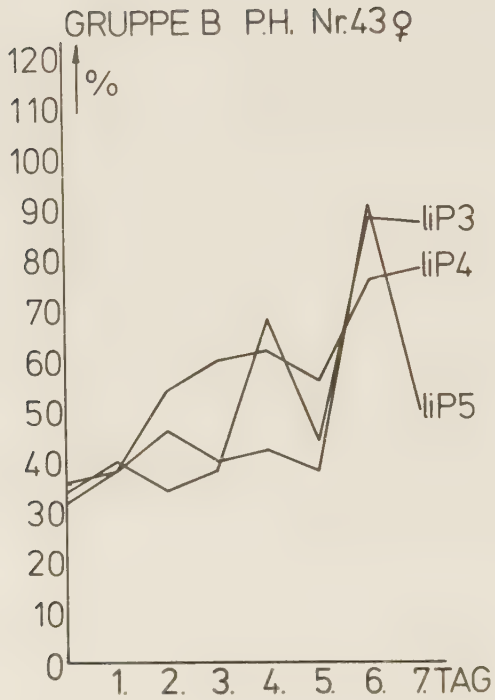


Abb. 3 Verlauf der lokalen Jodaktivität bei Frau P.H. (Nr. 43) über 7 Tage. Der prozentuale Anteil der Präkordialaktivität ist über den Punkten 3 - 5 am linken Bein erhöht.

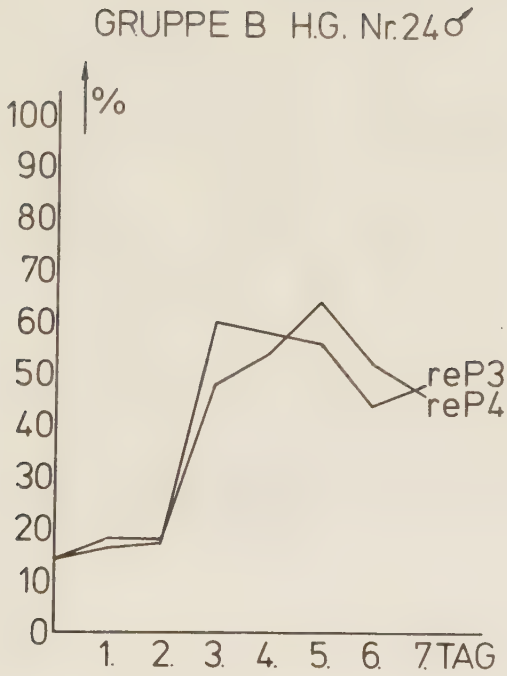


Abb. 4 Aktivitätsanstieg bei Meßpunkt 3 und 4 rechts.
Diagnose: einseitige TVT am 4. Tag postoperativ.

TVT - INZIDENZ

	A	B
TVT (n/n)	16/42	2/49
TVT (%)	38	4


 $p < 0,0005$

Tab. 1 Absolute und relative Häufigkeit tiefer Venenthrombosen in Gruppe A und Gruppe B.

Nur bei zwei Patienten der Gruppe B konnte ein positiver RFT festgestellt werden. Dies entspricht einer Inzidenz der TVT von 4 % (Tab. 1).

Dieser Unterschied zwischen der TVT-Inzidenz in Gruppe A* und Gruppe B ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,0005$).

Die beiden einseitigen tiefen Venenthrombosen in der Gruppe B wurden am 3. bzw. 4. Tag nach der Operation diagnostiziert. Von den insgesamt 18 TVT im gesamten Patientenkollektiv traten 61 % am ersten Tag nach der Operation auf. Bis zum 4. Tag postoperativ wurden 89 % der TVT mittels RFT festgestellt.

Für den statistischen Vergleich der beiden Gruppen A und B wurden die Daten der Gruppe A der Dissertation von BEER (22) entnommen. Der Mittelwert der über 8 Tage gemessenen absoluten Aktivität der Schilddrüse beträgt bei den Patienten der Gruppe A* $80 \pm 9,7$ cps, in der Gruppe B $89 \pm 10,1$ cps.

In Abb. 5 sind die Veränderungen der mittleren Werte der absoluten Präkordialaktivität (in Counts pro Sekunde = cps) von Tag 0 bis Tag 7 wiedergegeben. Diese Werte zeigen im gesamten Beobachtungszeitraum keinen statistisch signifikanten Unterschied.

* Werte der Dissertation von BEER entnommen

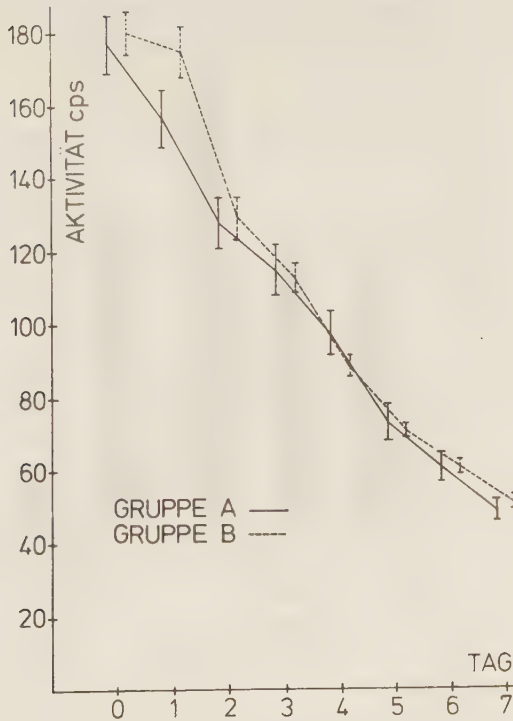


Abb. 5 Absolute Präkordialaktivität über 8 Tage in Gruppe A* und B

3. Vergleich der Patienten in Gruppe A und Gruppe B hinsichtlich anamnestischer, prä-, intra- und postoperativ erfaßter Daten

In Gruppe B war der jüngste Patient 40 Jahre, der älteste 89 Jahre alt. Das mittlere Alter in Gruppe B lag bei $61,5 \pm 1,6^{**}$ Jahren, in der Gruppe A* bei $59,9 \pm 1,6$ Jahren. Abb. 6 enthält die Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten der Gruppe B.

* Werte der Dissertation von BEER (22) entnommen

** Mittelwert $\pm$ mittlerer Fehler des Mittelwerts (SEM)

ALTERSVERTEILUNG GRUPPE B

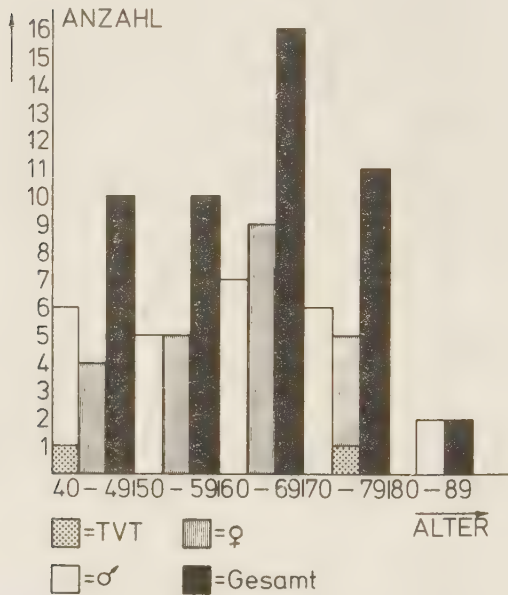


Abb. 6 Altersverteilung der männlichen und weiblichen Patienten der Gruppe B

Ein Anstieg der Thrombose rate im höheren Alter kann wegen der geringen Anzahl der TVT in Gruppe B nicht festgestellt werden.

In Gruppe B waren 25 Frauen und 24 Männer, in Gruppe A* 19 weibliche und 23 männliche Patienten vertreten. Statistisch gesehen besteht kein Unterschied hinsichtlich der Geschlechtsverteilung in beiden Gruppen.

Das mittlere Gewicht der Patienten vor der Operation lag bei $65,0 \pm 1,8$ kg in Gruppe B, in Gruppe A* bei $66,2 \pm 1,5$ kg, es besteht kein statistisch zu sichernder Unterschied. Retrospektiv wurde noch der Anteil übergewichtiger Patienten in beiden Gruppen geprüft: Beträgt das Körpergewicht eines Patienten mehr als 10 %

* Werte der Dissertation von BEER (22) entnommen

über der oberen Grenze des Idealgewichts für mittelschweren Körperbau**, so wird er als Übergewichtig eingestuft. 15 Patienten der Gruppe B und 8 Patienten der Gruppe A* hatten Übergewicht. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Blutgruppe und Rhesusfaktor der 90 Patienten (bei einem Patienten der Gruppe A* fehlt die Angabe), sind aus Tab. 2 ersichtlich.

Tab. 2	Blutgruppe Rhesusfaktor	Gruppe A* n - Patienten	Gruppe B
	A+	17	20
	B+	2	7
	AB+	1	0
	O+	14	11
	A-	1	5
	B-	2	3
	AB-	1	0
	O-	3	3
	gesamt	41	49

Tab. 2 Verteilung der Blutgruppen und Rhesusfaktoren im Patientengesamtkollektiv

Die beiden Patienten der Gruppe B, bei denen eine TVT festgestellt wurde, hatten Blutgruppe bzw. Rhesusfaktor AB+ sowie A-.

Im Protokoll wurden 4 Faktoren festgehalten, von denen angenommen wird, daß sie für den Patienten ein erhöhtes Risiko hinsichtlich thromboembolischer Komplikationen bedeuten:

- a) Varikosis oder Ulkus cruris
- b) vorausgegangener Herzinfarkt
- c) vorausgegangene Lungenembolie
- d) bestehende Beinödeme

Treffen zwei dieser vier Faktoren zusammen, so besteht für diesen Patienten ein erhöhtes Risiko hinsichtlich postoperativer thromboembolischer Komplikationen.

* Werte für die Gruppe A von BEER (22) entnommen

** nach Geigy: Wissenschaftliche Tabellen 7. Auflage, S. 701

Dies trifft bei 30 Patienten der Gruppe B und bei 20 Patienten der Gruppe A* zu. Zwischen den beiden Untersuchungsgruppen besteht bezüglich der prädisponierenden Faktoren kein signifikanter Unterschied. Gleiches gilt für die Patienten mit Alters- oder insulinabhängigem Diabetes, der bei 13 Patienten der Gruppe B und bei 12 Patienten der Gruppe A* festgestellt wurde.

Ein maligner Tumor war bei 8 Patienten der Gruppe A* und bei 18 Patienten der Gruppe B bekannt. Statistisch gesehen sind damit Malignompatienten in Gruppe B häufiger vertreten als in Gruppe A* ($p < 0,05$). Beide Patienten der Gruppe B, mit der Diagnose TVT waren Karzinomträger.

Der Krankenhausaufenthalt der Patienten vom Tag der Aufnahme, bis zum Operationstag einschließlich belief sich in der Gruppe B auf $6,8 \pm 0,8$ Tage, in der Gruppe A* auf $9,3 \pm 1,4$ Tage. Patienten der Gruppe B blieben im Mittelwert $21 \pm 2,3$ Tage nach der Operation stationär, Patienten der Gruppe A* $19 \pm 1,5$ Tage. Hinsichtlich des prä- und postoperativen Krankenhausaufenthaltes besteht zwischen Gruppe A und Gruppe B kein statistisch signifikanter Unterschied.

Die vor der Operation gestellte klinische Diagnose und die durchgeführte Operation sind für die 49 Patienten der Gruppe B in den Tabellen 3 und 4 aufgegliedert (s.S. 27, 28).

Am Abend vor dem Operationstag erhielten die Patienten 5 - 10 mg Diazepam (Valium, Roche) und/oder 5 mg Nitrazepam (Mogadan, Roche), nach Anordnung des Anästhesisten.

Etwa eine Stunde vor der Operation wurden die Patienten mit 0,5 - 2,0 mg Atropin (Atropinsulfat, Delta-Pharma) und 2,5 mg Droperidol + 0,05 mg Fentanyl (Thalamonal, Janssen) prämediziert. Die Dosierung dieser Pharmaka erfolgte entsprechend dem Körpergewicht. Patienten mit Herzinsuffizienz oder Bronchialasthma, erhielten als Prämedikation bis zu 25 mg Promethazin (Atosil, Bayer) und bis zu 100 mg Pethidin (Dolantin, Hoechst), um die atemdepressive Wirkung des Fentanyl zu vermeiden.

* Werte der Dissertation von BEER (22) entnommen

Tab. 3 Klinisch festgestellte Diagnose der Patienten Gruppe B

	weiblich	männlich	gesamt
Magen-Darmtrakt:			
Magencarcinom	3	4	7
Magenstumpfcarcinom	1	0	1
Magenperforation	0	1	1
Dumpingsyndrom	0	1	1
Ulcus ventriculi	1	1	2
Ulcus duodeni	1	0	1
Blasen-Darmatonie	0	1	1
Colonicarcinom	2	1	3
Rectumcarcinom	2	1	3
Sigmacarcinom	1	0	1
Sigmastenose durch Ovarial-Ca	1	0	1
Ilio-rectale Fistel	1	0	1
Leber Galle Pankreas:			
Cholelithiasis	1	0	1
Verschlußikterus	5	0	5
Cholelithiasis und Ikterus	2	1	3
Gallengangscarcinom	0	1	1
Chronische Pankreatitis	0	1	1
Gefäße:			
Arterienstenose	1	3	4
Arterieller Verschluß	1	2	3
Aortenaneurysma	0	2	2
Andere Diagnosen:			
Coxarthrose	1	1	2
Mediale Schenkelhalsfraktur	0	1	1
Subkapitale Humerusfraktur	0	1	1
Retroperitonealer Tumor im Unterbauch	0	1	1
Subakutes Abdomen	1	0	1
n - Patienten	25	24	49

Tab. 4 Operationen der Patienten in Gruppe B

	weiblich	männlich	gesamt
Magenoperationen			
Billroth I	1	2	3
Billroth II	3	1	4
Gastrektomie	0	2	2
Gastroenterostomie	1	1	2
Darmoperationen			
Anus praeter	5	2	7
End- zu Endanastomose am Ileum	1	0	1
Ileostomie	1	0	1
Sigmaresektion	0	1	1
Galleoperationen			
Bilidigestive Anastomose	1	1	2
Cholecystektomie	4	1	5
Cholecystektomie mit Choledochusrevision	2	1	3
Transduodenale Papillotomie	1	0	1
Gefäßoperationen			
Aortenbifurkations- prothese	2	3	5
Gefäßplastik der a. femoralis	0	1	1
Thrombendarteriektomie der a. renalis	0	1	1
Andere Operationen			
Totale Hüftendoprothese	1	2	3
Lumbale Sympathektomie	0	2	2
Neurinomentfernung und Appendektomie	0	1	1
Olekranon Drahtextension	0	1	1
Probepaparotomie	2	1	3
n - Patienten	25	24	49

Bei der Neuroleptanalgesie und der Intubationsnarkose wurde die Narkose mit 100 - 375 mg Thiopental-Natrium (Trapanal, Byk Gulden) eingeleitet. Die Dosierung erfolgt nach Bedarf, bis der Patient schläft und der Lidreflex erloschen ist. Zur Intubation wurden etwa 0,1 mg/kg KG Succinylcholin (Lysthenon, Hormon Chemie) als Kurzzeitrelaxans intravenös injiziert. Die Langzeitrelaxation erfolgte mit 0,1 mg/kg KG Pancuroniumbromid (Pancuronium-"Organon", Organon Teknika).

Die Einleitung und Aufrechterhaltung der Inhalationsnarkose erfolgte zusätzlich mit einem O_2/N_2O Gemisch von 1,5 : 3,0 oder 2 : 4 und 0,5 - 2,0 Vol % Halothan (Fluothan, ICI-Pharma). Bei der Neuroleptanalgesie atmet der Patient ebenfalls ein Sauerstoff-lachsgasgemisch ein. Die Analgesie wird durch die fraktionierte Gabe von bis zu 7,5 mg Droperidol (Dihydrobenzperidol, Janssen) und 0,5 - 3,5 mg Fentanyl (Fentanyl, Janssen) erreicht.

Bei der Spinalanästhesie wurden 10 - 15 mg Tetracain (Pantocain, Hoechst) unter Zusatz von 0,2 - 0,5 mg Adrenalin 1 : 1000 subarachnoidal oder intrathecal injiziert.

Die Aufteilung des Patientenkollektivs nach der Art der Narkose ist aus Tabelle 5 ersichtlich.

Tab. 5 Narkosearten im Patientenkollektiv

n - Patienten	Gruppe A*	Gruppe B	Gruppe B mit TVT
Inhalationsnarkose	16	16	1
Neuroleptanalgesie	14	17	0
Spinalanästhesie	12	16	1
gesamt	42	47	2

Hinsichtlich der Narkosearten sind die beiden Gruppen A und B durchaus vergleichbar.

Ein systolischer Blutdruckabfall von mehr als 30 mmHg innerhalb von 5 min gegenüber dem Kontrollwert bei Narkosebeginn wurde bei

* Werte der Dissertation von BEER (22) entnommen

18 Patienten der Gruppe A* und bei 24 Patienten der Gruppe B festgestellt. Bezüglich dieses Parameters kann statistisch kein Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven ermittelt werden.

Tab. 6 Narkose-, Operationsdauer und intraoperativer Blutverlust
in Gruppe A und B

n - Patienten (n - nicht gemessen)	Gruppe A*	Gruppe B	Gruppe B mit TVT
Narkosedauer (min)	154 $\pm$ 7,2 42	169 $\pm$ 9,7 47	60 / 275 2
OP - Dauer (min)	122 $\pm$ 7,4 42	130 $\pm$ 9,0 47	40 / 240 2
Blutverlust (ml) intraoperativ	660 $\pm$ 100 40 (2)	710 $\pm$ 75 42 (5)	100 / 1000 2

Sowohl Narkose- und Operationsdauer, wie auch der intraoperative Blutverlust sind in Gruppe A und B durchaus vergleichbar.

Der Blutverlust während der Operation war bei 15 Patienten der Gruppe A* und bei 26 Patienten der Gruppe B größer als 500 ml Blut. Somit sind Patienten mit höherem Blutverlust in Gruppe B signifikant häufiger vertreten als in Gruppe A ($p < 0,05$).

Bei 22 Patienten der Gruppe A* und bei 25 Patienten der Gruppe B dauerte die Operation länger als 120 Minuten. Hinsichtlich der Operationsdauer von mehr als 2 Stunden besteht zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

* Werte für die Gruppe A aus BEER (22)

Tab. 7 Vergleich der Operationsdauer in Gruppe A und B

Operationen	Gruppe A*	Gruppe B
Magen	3	11
Darm	10	10
Galle	9	11
Gefäße	10	7
Verschiedene	10	10
n - Patienten	42	49

Wie aus Tabelle 7 ersichtlich ist (siehe auch Tab. 4 S. 28), sind die beiden Kollektive bezüglich der an Darm, Galle und Gefäßen durchgeführten Operationen durchaus vergleichbar. Am Magen operierte Patienten sind in Gruppe B häufiger vertreten.

Die Menge der während der Operation infundierten Lösungen (Humanalbumin 5 %, Dextran 60, Kristalloide), einschließlich des transfundierten Vollblutes im Patientenkollektiv zeigt Tabelle 8.

Tab. 8 Infusionen und Transfusionen intraoperativ

n - Patienten	Gruppe A*	Gruppe B	Gruppe B mit TVT
Vollblut (ml)	1120 $\pm$ 170 8	1070 $\pm$ 180 15	-
Humanalbumin 5 % (ml)	510 $\pm$ 60 15	470 $\pm$ 40 17	500 1
Kristalloide (ml)	1460 $\pm$ 110 41	1620 $\pm$ 110 45	2000 1
Dextran 60 (ml)	500 42	500 47	500 2

* Werte der Dissertation von BEER (22) entnommen

Hinsichtlich des während der Operation verabreichten Volumens an Vollblut und Infusionslösungen besteht zwischen Gruppe A und B statistisch betrachtet kein Unterschied; gleiches gilt für die Anzahl der Patienten in Gruppe A und B, die intraoperativ Transfusionen bzw. Infusionen erhalten haben.

Die 500 ml Dextran 60 wurden in Gruppe A* in durchschnittlich $67 \pm 2,7$ min infundiert, in Gruppe B in $61 \pm 2,0$ min. Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant. Ebenso wie der Infusionsbeginn von Dextran 60, der in Gruppe A* bei $8 \pm 1,7$ min, in Gruppe B bei $12 \pm 2,1$ min., nach Einleitung der Narkose lag.

Die zwischen dem 5. und 1. Tag vor der Operation ermittelten Hämoglobin- und Hämatokritwerte des Patientenkollektivs, sowie die Hb- und Hkt-Werte am Operationstag nach der Operation und am 1., 2. und 3. Tag postoperativ, sind aus den Tabellen 9 und 10 ersichtlich. Der Vergleich der Hb- und Hkt-Werte der Patienten zeigt, daß weder präoperativ noch postoperativ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A und Gruppe B besteht.

Tab. 9 Hämoglobinwerte prä- und postoperativ

Hämoglobinwert (g%) n Patienten (n - nicht gemessen)	Gruppe A*	Gruppe B	Gruppe B mit TVT
Tag -5 bis -1	$13,3 \pm 0,4$ 42	$12,6 \pm 0,4$ 47	13,0/11,2 2
Tag 0 pop	$11,5 \pm 0,3$ 39 (3)	$11,3 \pm 0,2$ 46 (1)	11,9/9,6 2
Tag 1 pop	$11,3 \pm 0,3$ 38 (4)	$11,3 \pm 0,3$ 46 (1)	11,9/9,2 2
Tag 2 pop	$11,1 \pm 0,2$ 30 (12)	$10,7 \pm 0,2$ 38 (9)	11,5/9,0 2
Tag 3 pop	$10,9 \pm 0,3$ 26 (16)	$10,6 \pm 0,2$ 31 (16)	11,0/9,2 2

*Gruppe A aus BEER (22)

Tab. 10 Hämatokritwerte prä- und postoperativ

Hämatokritwert (%) n Patienten (n - nicht gemessen)	Gruppe A*	Gruppe B	Gruppe B mit TVT
Tag -5 bis -1	$40,5 \pm 1,0$ 42	$38,4 \pm 1,6$ 47	36/35 2
Tag 0 pop	$35,2 \pm 0,7$ 38 (4)	$34,6 \pm 0,6$ 45 (2)	36/29 2
Tag 1 pop	$34,8 \pm 0,9$ 38 (4)	$35,0 \pm 0,7$ 46 (1)	37/30 2
Tag 2 pop	$34,0 \pm 1,1$ 30 (12)	$32,7 \pm 0,7$ 35 (12)	37/29 2
Tag 3 pop	$33,6 \pm 1,1$ 26 (16)	$32,7 \pm 0,8$ 31 (14)	33/29 2

Der präoperative Quickwert der Patienten der Gruppe A* beträgt $94 \pm 1,4$ %, der Patienten der Gruppe B $93 \pm 2,2$ %, wobei in Gruppe A* bei 8 Patienten die Angaben fehlen. Hier kann ebenfalls statistisch kein sicherer Unterschied festgestellt werden.

Das mittlere Volumen der Infusionslösungen, sowie des transfundierten Vollblutes, das den Patienten am Operationstag nach der Operation und an den folgenden 5 Tagen verabreicht wurde, ist in den Tabellen 11 bis 16 wiedergegeben. Unterteilt werden die Infusionslösungen in Protein-, Kristalloide- und Nährlösungen. In der Gruppe Nährlösungen wurden Infusionen mit mehr als 800 kcal/Liter zusammengefaßt (s.S. 15).

Sowohl die Anzahl der Patienten die in diesem Zeitraum Infusionslösungen bzw. Vollblut erhielten, als auch die Menge des durchschnittlich verabreichten Volumens sind in Gruppe A und B durchaus vergleichbar.

* Daten aus der Dissertation von BEER (22)

Nebenwirkungen (anaphylaktoide Reaktionen) oder Blutungskomplikationen sind bei keinem der 105 Patienten, denen in dieser Studie Dextran 60 infundiert wurde, aufgetreten.

Tab. 11 Bluttransfusionen und Infusionen am Tag 0 postoperativ

n Patienten (n nicht infundiert)	Gruppe A*	Gruppe B	Gruppe B mit TVT
Vollblut (ml)	1125 $\pm$ 475 4 (38)	875 $\pm$ 125 4 (43)	- 0 (2)
Humanalbumin (ml)	450 $\pm$ 55 11 (31)	400 $\pm$ 35 12 (35)	500 1 (1)
Kristalloide (ml)	1500 $\pm$ 115 38 (4)	1560 $\pm$ 110 45 (2)	2000/2000 2 (0)
Nährlösungen (ml)	1130 $\pm$ 120 19 (23)	1000 $\pm$ 100 23 (25)	500 1 (1)

Tab. 12 Bluttransfusionen und Infusionen am Tag 1 postoperativ

n Patienten (n nicht infundiert)	Gruppe A*	Gruppe B	Gruppe B mit TVT
Vollblut (ml)	875 $\pm$ 250 4 (38)	750 $\pm$ 250 2 (45)	- 0 (2)
Humanalbumin (ml)	455 $\pm$ 55 7 (35)	405 $\pm$ 35 11 (36)	- 0 (2)
Kristalloide (ml)	1735 $\pm$ 120 39 (3)	1825 $\pm$ 115 44 (3)	500 1 (1)
Nährlösungen (ml)	1160 $\pm$ 110 25 (17)	1285 $\pm$ 120 28 (19)	1500/2000 2 (0)

* Daten aus der Dissertation von BEER (22)

Tab. 13 Bluttransfusionen und Infusionen am Tag 2 postoperativ

n Patienten (n nicht infundiert)	Gruppe A*	Gruppe B	Gruppe B mit TVT
Vollblut (ml)	- 0 (42)	1000 $\pm$ 0 3 (44)	- 0 (2)
Humanalbumin (ml)	250 $\pm$ 0 4 (38)	355 $\pm$ 50 7 (40)	250 1 (1)
Kristalloide (ml)	1585 $\pm$ 125 36 (6)	1755 $\pm$ 105 42 (5)	3000/2500 2 (0)
Nährlösungen (ml)	1400 $\pm$ 150 25 (17)	1310 $\pm$ 125 31 (16)	500/500 2 (0)

Tab. 14 Bluttransfusionen und Infusionen am Tag 3 postoperativ

n Patienten (n nicht infundiert)	Gruppe A*	Gruppe B	Gruppe B mit TVT
Vollblut (ml)	500 1 (41)	500 1 (46)	- 0 (2)
Humanalbumin (ml)	350 $\pm$ 60 5 (37)	415 $\pm$ 50 6 (41)	- 0 (2)
Kristalloide (ml)	1515 $\pm$ 120 31 (11)	1440 $\pm$ 80 36 (11)	2000/1000 2 (0)
Nährlösungen (ml)	1285 $\pm$ 135 22 (20)	1130 $\pm$ 110 31 (16)	1000/500 2 (0)

* Daten aus der Dissertation von BEER (22)

Tab. 15 Bluttransfusionen und Infusionen am Tag 4 postoperativ

n Patienten (n nicht infundiert)	Gruppe A*	Gruppe B	Gruppe B mit TVT
Vollblut (ml)	750 $\pm$ 250 2 (36)	1000 1 (46)	- 0 (2)
Humanalbumin (ml)	375 $\pm$ 125 2 (36)	540 $\pm$ 100 6 (41)	500 1 (1)
Kristalloide (ml)	1560 $\pm$ 130 25 (13)	1380 $\pm$ 110 35 (12)	1500/500 2 (0)
Nährlösungen (ml)	1355 $\pm$ 180 19 (19)	1140 $\pm$ 120 29 (18)	1000/1000 2 (0)

Tab. 16 Bluttransfusionen und Infusionen am Tag 5 postoperativ

n Patienten (n nicht infundiert)	Gruppe A*	Gruppe B	Gruppe B mit TVT
Vollblut (ml)	500 1 (34)	- 0 (47)	- 0 (2)
Humanalbumin (ml)	250 1 (34)	375 $\pm$ 75 4 (43)	- 0 (2)
Kristalloide (ml)	1355 $\pm$ 150 19 (16)	1605 $\pm$ 140 31 (16)	3000/500 2 (0)
Nährlösungen (ml)	1295 $\pm$ 115 17 (18)	1145 $\pm$ 125 24 (23)	- 0 (2)

* Daten aus der Dissertation von BEER (22)

4. Ergebnisse des RFT bei Patienten mit Operation an der unteren Extremität

Zur Prüfung der Zuverlässigkeit des RFT wurde dieser bei 5 Patienten (4 der Gruppe B; 1 Patient der Gruppe A) mit Operationen an der unteren Extremität durchgeführt. Diese Patienten sind bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt:

a) weibliche Patienten Gruppe B

B.M. Nr. 1 Bei der 44jährigen Patientin entwickelte sich nach Versorgung einer Fraktur des linken Oberschenkels durch Osteosynthese, eine chronische Osteomyelitis im Femurschaft. Am 15.7.76 wird das nekrotische Knochenmaterial ausgeräumt und autologe Tibiakopfspongiosa in den linken Femur eingebracht.

Der Vergleich mit der lokalen Jodaktivität über dem rechten Oberschenkel zeigt im Operationsbereich (Punkt 6 - 12 links), eine über 8 Tage anhaltende Erhöhung der Aktivität um 15 - 20 %.

(RFT-Protokoll 3 S. 40)

R.B. Nr. 6 Die 47 Jahre alte Patientin wird wegen schnellen der Hüfte links stationär aufgenommen. Bei Frau R.B. wird am 26.7.76 der linke Traktus ileotibialis in Intubationsnarkose gespalten. Im Beobachtungszeitraum kann keine Veränderung der lokalen Jodaktivität über beiden Beinen festgestellt werden (RFT-Protokoll 4 S. 41).

b) männliche Patienten Gruppe B

G.R. Nr. 7 Herr G.K., 65 Jahre war ebenfalls wegen einer chronischen Osteomyelitis am linken Oberschenkel in stationärer Behandlung. Die operative Versorgung erfolgte durch Ausräumen der Knochensequester und Einlegen von Palacos in den Femurschaft. Eine erhöhte Jodfibrinogenaktivität wird ab dem 1. Tag

postoperativ über Punkt 9 - 11 links über dem Operationsgebiet beobachtet (Abb. 7 (S. 38); RFT-Protokoll 5 (S. 42)).

H.K. Nr. 13 Die chronische Osteomyelitis im linken Femurschaft dieses 48jährigen Patienten wurde durch Sequestrektomie und Palacoseinlage therapiert. Wie aus Abb. 8 und RFT-Protokoll 6 (S. 39, 43) ersichtlich, ist im Operationsbereich (Punkt 8 - 10) die lokale Jodaktivität erhöht.

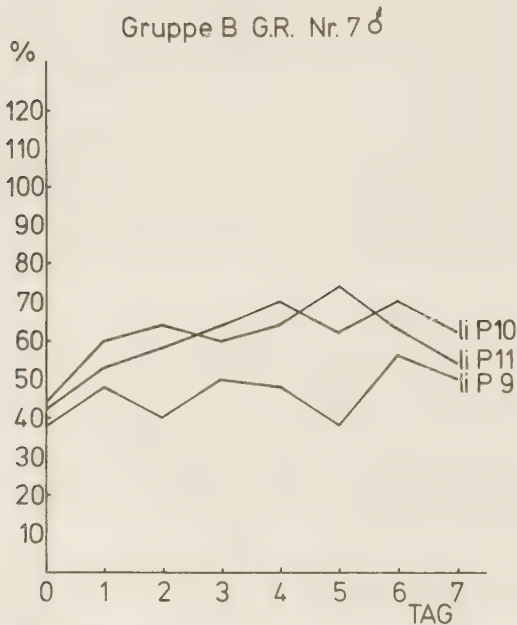


Abb. 7 Lokale Jodaktivität von Herrn G.R. (Nr. 7) über 8 Tage.
Aktivitätsanstieg bei Meßpunkt 9 - 11 rechts am 1. Tag postoperativ.

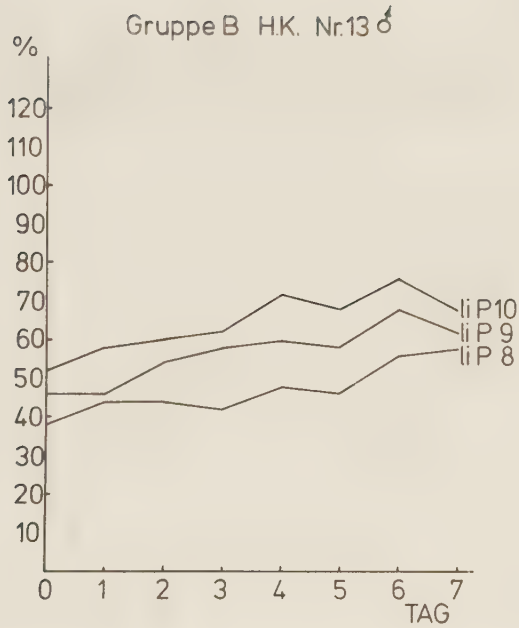


Abb. 8 Verlauf der lokalen Jodaktivität des Patienten H.K. (Nr. 13)
 Im Beobachtungszeitraum ist der prozentuale Anteil der
 Präkordialaktivität über Meßpunkt 8 - 10 konstant erhöht.

SCINTILLATION SCANNING FINDINGS

C 1104, No. 11 81

Patient (label) No.: 1111 B.M. ♀Date of: 1179 µGBatch No.: 341Date of Injection: 15.7.76

Gruppe B

Days:	Pre op.	Op.	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th									
Date:		15.7.	16.7.	17.7.	18.7.	19.7.	20.7.	21.7.	22.7.									
Monitor Scale:		300	300	100	100	100	100	100	30									
Heart Count:		220	170	160	120	86	72	54	46									
Leg Points:																		
LEFT OP-Bereich	1		2	2	2	4	1	8	2	0	1	8	2	6	2	2	2	6
	2		2	4	2	8	2	4	2	4	3	0	2	8	2	6	3	0
	3		2	8	2	8	2	6	2	4	3	0	2	8	2	6	3	0
	4		3	0	3	2	3	0	2	8	3	0	2	4	3	0	3	0
	5		3	0	3	4	3	6	3	0	3	8	2	8	3	4	2	4
	6		3	8	4	0	3	8	4	4	4	6	4	4	3	8	2	8
	7		4	4	5	0	4	8	5	2	5	0	5	2	4	8	3	4
	8		5	8	5	2	4	4	4	2	4	4	4	6	4	4	3	8
	9		4	2	4	4	5	4	5	2	4	4	4	6	4	6	4	0
	10		5	6	5	8	5	8	4	6	5	8	5	4	5	2	4	2
	11		4	8	4	6	5	2	4	8	5	6	5	4	5	6	4	4
	12		5	4	5	2	5	0	5	0	5	6	6	0	5	4	5	2
RIGHT V-Bereich	1		2	0	2	2	2	0	2	2	2	8	2	2	2	0	2	2
	2		2	2	2	4	2	2	1	8	2	8	2	6	2	8	2	6
	3		2	6	2	6	2	6	2	2	3	2	2	8	2	6	3	0
	4		2	8	2	8	2	8	2	4	3	4	3	4	3	8	3	8
	5		3	0	3	0	3	0	2	8	3	2	3	8	3	8	3	4
	6		3	4	3	4	3	8	3	0	3	4	3	6	3	0	3	8
	7		3	0	3	8	3	2	2	4	2	8	3	0	2	6	2	8
	8		2	8	3	0	3	2	2	8	3	0	3	8	2	8	2	6
	9		3	0	3	2	2	8	3	4	3	6	3	6	2	4	2	4
	10		3	2	3	4	3	8	3	6	4	0	3	4	3	8	2	8
	11		3	4	3	6	3	4	3	8	3	8	3	8	3	4	3	6
	12		3	0	3	2	3	4	4	2	4	4	4	2	4	0	4	4

SCINTILLATION LOG - FIBRIN GENES

CLIN No. N 131

Patient (label) No.: [] [] [] 16 R.B. ♀

Dose of Fibrinogen: 124.9 μ Ci

Batch No.: 344

Date of Injection: 29.7.76

Gruppe B

Days:	Pre-op.	Op.	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th
Date:		29.7.	30.7.	31.7.	1.8.	2.8.	3.8.	4.8.	5.8.
Monitor Scale:		300	300	100	100	100	100	100	30
Heart Count:		180	140	120	92	86	74	62	54
Leg Points:									
LEFT	1	14	14	16	16	16	18	16	14
	2	16	18	18	18	14	16	18	16
	3	18	16	20	16	16	14	18	18
	4	16	18	16	16	18	16	16	16
	5	14	14	18	14	14	18	16	14
	Knee 6	18	16	16	16	14	20	18	14
	7	16	18	16	14	16	18	20	16
	8	18	20	18	18	16	20	24	18
	9	20	18	20	18	18	22	22	20
	10	24	22	20	24	20	22	24	22
	11	26	24	24	24	22	24	28	20
	12	30	28	26	28	24	26	30	26
RIGHT	1	14	16	16	20	20	18	16	18
	2	16	14	18	22	18	16	18	16
	3	18	18	20	18	16	14	14	18
	4	16	18	16	16	16	16	16	20
	5	16	16	18	18	18	16	18	18
	Knee 6	14	18	18	20	16	18	16	20
	7	18	16	20	18	16	20	18	16
	8	24	18	22	22	18	20	16	18
	9	26	20	24	20	18	18	20	20
	10	26	22	24	24	20	22	20	22
	11	24	24	24	28	24	26	22	24
	12	28	28	28	32	26	28	24	26

op-Bereich

SCANNING SCANNING FINDER S

C. 1. 1. 1. No. N 31

Patient (H. I.) No: 11117 G.R. ♂

Date of Birth: 11.9.36

Birth No: 343

Date of Injection: 20.7.76

Gruppe B

Days:	Pre-op.	Op.	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th
Date:		20.7.	21.7.	22.7.	23.7.	24.7.	25.7.	26.7.	27.7.
Monitor Scale:		300	100	100	100	100	100	30	30
Heart Count:		180	140	130	110	88	74	52	48
Leg Points:									
LEFT	1	20	22	18	16	20	24	18	22
	2	24	24	22	18	20	22	24	20
	3	26	24	20	22	18	20	22	28
	4	30	28	26	24	26	28	24	26
	5	30	26	28	26	24	28	26	24
	Knee 6	28	32	34	30	28	30	28	26
	7	30	28	30	28	26	24	26	28
	8	32	32	26	32	30	22	24	22
	9	38	48	40	50	48	38	56	50
	10	42	54	58	64	70	62	70	62
	11	44	60	64	60	64	74	64	54
	12	50	46	50	52	54	48	52	56
RIGHT	1	20	26	24	26	22	26	26	24
	2	22	22	22	22	26	24	28	26
	3	18	24	24	24	24	22	22	20
	4	20	26	26	28	20	28	24	28
	5	24	28	26	24	22	24	30	26
	Knee 6	26	30	28	26	24	20	26	28
	7	24	32	26	30	28	26	28	24
	8	28	28	28	26	24	22	20	22
	9	30	24	32	34	30	28	24	26
	10	34	30	28	32	28	28	26	30
	11	36	32	30	36	32	34	32	34
	12	48	40	44	40	38	42	40	42

RFT - Protokoll 6

SCINTILLATION SCAN LOG - PHOSPHORS

C.T. Ref. No.: N 1181

RFT (H.K.) No.: 11 [113] H.K. ♂

Dose of Phosphor: 108.7 µCi

Batch No.: 343

Gruppe B

Date of Injection: 27.7.76

Days:	Pr-op.	Op.	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th									
Date:		27.7.	28.7.	29.7.	30.7.	31.7.	1.8.	2.8.	3.8.									
Monitor Scale:		100	100	100	100	100	30	30	30									
Heart Count:		140	130	110	98	82	74	58	42									
Log Points:																		
LEFT	1		2	2	2	4	2	2	2	0	2	6	2	4	2	2	2	4
	2		2	4	2	2	2	0	2	2	2	8	2	6	2	0	2	6
	3		2	8	2	8	2	2	2	0	2	8	3	4	3	6	3	8
	4		3	0	3	2	2	8	3	0	3	4	3	2	3	8	3	2
	5		2	6	2	6	2	6	2	8	3	2	3	6	2	8	4	0
	Knee 6		2	8	2	4	2	6	2	4	2	6	2	8	2	2	2	8
	7		2	8	3	3	3	8	3	6	3	2	3	2	2	8	4	2
	8		3	8	4	4	4	4	4	2	4	8	4	6	5	6	5	8
	9		4	6	4	6	5	4	5	8	6	0	5	8	6	8	6	2
	10		5	2	5	8	6	0	6	2	7	2	6	8	7	6	6	8
	11		3	2	3	8	3	4	3	0	3	2	2	6	4	2	3	6
	12		3	4	4	0	4	2	3	8	4	4	4	2	4	0	4	6
RIGHT	1		2	0	2	2	2	0	1	8	2	2	2	2	2	4	1	8
	2		2	0	2	4	1	8	2	2	2	4	1	8	2	0	2	2
	3		1	8	2	2	2	2	2	0	2	6	2	0	2	4	2	2
	4		1	8	2	6	2	4	2	2	2	8	2	4	2	8	3	0
	5		2	0	2	8	2	2	2	4	2	8	2	2	3	0	2	8
	Knee 6		2	4	2	8	2	0	2	0	2	4	2	6	2	4	2	6
	7		2	6	3	0	2	8	2	6	2	6	2	6	2	8	3	6
	8		2	4	3	0	3	2	2	2	2	6	2	8	3	0	4	0
	9		2	8	2	4	3	0	3	0	2	8	2	8	3	4	3	2
	10		3	0	2	8	3	2	3	2	2	8	2	6	3	2	3	6
	11		3	4	3	0	2	8	3	6	3	0	3	4	3	6	3	6
	12		3	2	3	6	3	0	4	0	3	0	3	8	4	0	3	8

Wie aus Abb. 7 - 8 und den RFT-Prokollen 3 - 6 ersichtlich, ist bei 3 von 4 Patienten der Gruppe B, die an der unteren Extremität operiert wurden, die lokale Jodfibrinogenaktivität über dem Operationsgebiet erhöht. Das Kriterium des RFT für die Diagnose einer TVT ist eine 20%ige Erhöhung der lokalen Aktivität gegenüber benachbarten Meßpunkten, die am folgenden Tag bestätigt wird. Demnach wäre bei 2 dieser 4 Patienten eine Aktivitätserhöhung im Sinne einer TVT gegeben.

Das radioaktiv markierte Fibrinogen wird nicht nur in Thromben, sondern auch in Wunden und Hämatome eingelagert (74, 134, 254). Somit ist eine Aktivitätserhöhung im Operationsgebiet nicht für die Diagnose der TVT verwertbar, da zwischen der oberflächlichen Jodfibrinaktivität im Bereich der Operationswunde und einer erhöhten lokalen Aktivität in den tiefen Venen nicht unterschieden werden kann.

Diese Ergebnisse belegen die Feststellung, daß der RFT für die Diagnose der TVT bei Patienten mit Operationen an den unteren Extremitäten nicht geeignet ist.

D DISKUSSION

1. Die Diagnose der tiefen Venenthrombose

1.1 Bedeutung der subjektiven klinischen Diagnostik

Der fulminante Verlauf der floriden Form einer massiven Beinvenenthrombose, d.h. die Phlegmasia coerulea dolens bzw. die Phlegmasia dolens alba mit stärksten Schmerzen und monströser Schwellung des ganzen Beines, bereiten in diagnostischer Hinsicht keine Schwierigkeiten. Ebenso wird die vollausgeprägte klassische Symptomatik der TVT mit Schmerzen, Schwellung, Überwärmung, Lividität, sowie Temperatur- und Pulsanstieg, den Verdacht auf eine Bein- oder Beckenvenenthrombose nahelegen und Anlaß zu weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen geben.

Bedauerlicherweise ist jedoch bei Schmerzen, Schwellung und Druckempfindlichkeit unterhalb des Knies die klinische Diagnose TVT bei jedem zweiten Patienten falsch, d.h. diese Patienten haben im Phlebogramm **k e i n e** venöse Rückflußbehinderung in der unteren Extremität (12, 18, 49, 86, 90, 97, 136, 149, 241, 257). Zudem sind diese klassischen klinischen Zeichen der TVT häufig nur Spätsymptome der manifesten, partiell gefährlichen TVT. SEVITT und GALLAGHER (223) konnten 1961 zeigen, daß die Hälfte aller tödlichen Lungenembolien ohne klinische Zeichen einer TVT auftreten. Nach COON et al. (49) wird die einer Lungenembolie vorausgehende Phlebothrombose nur bei 10 % der Patienten klinisch diagnostiziert.

Wenn die klassischen klinischen Zeichen so unzuverlässig sind, oder völlig fehlen, können dann die klinischen Tests bei der Frühdiagnose der TVT weiterhelfen?

Aus den 30er Jahren stammen die ersten Untersuchungsmethoden zur Früherkennung der Beinvenenthrombose: DENECKE's (54) Studie über den Plantarschmerz; die drei Druckpunkte von MEYER (176) im Verlauf erkrankter Venen, besonders entlang der Vena saphena magna, medial der Schienbeinkante; ebenso wie der Schmerz bei Druck auf

die Muskulatur der Fußsohleninnenseite, das PAYR'sche Zeichen (198) und der Wadenschmerz bei Dorsalflexion des Fußes, das HOMANS'sche Zeichen (118). DE WEESE und ROGOFF (55, 56) fanden ein positives HOMANS'sches Zeichen bei etwa jedem zweiten Patienten mit phlebographisch gesicherter TVT. Dagegen beschrieb MOSES (182) 88 Patienten mit positivem HOMANS'schem Zeichen als Folge anderer nichtthrombotischer Erkrankungen und stellte in seiner Studie fest, daß der anterioposteriore Kompressionsschmerz der Wade (MOSES Zeichen) der sichere Hinweis für eine beginnende TVT sei.

Durch die Einführung der Phlebographie in die Klinik 1940 von G. BAUER (20) konnte jedoch belegt werden, daß diese klinischen Zeichen unzuverlässig sind. PRATT (202) publizierte 1949 eine Arbeit, in der er über die auffällige Füllung prätibialer Hautvenen (sog. PRATT'sche Warnvenen), als Frühzeichen der TVT berichtete. In einer kritischen Studie über die phlebographische Untersuchung stellte LOWENBERG (160) fest, daß "die Manometrie der einzige klinische Test ist, der blande Thromben in scheinbar normalen Extremitäten verifizieren kann". Das Anlegen und schnelle Aufblasen einer Blutdruckmanschette an Ober- bzw. Unterschenkel führt am thrombotischen Bein zu heftigen Schmerzen bei einem Druck von 100 mmHg, am gesunden Bein wird ein Druck von 150 - 180 mmHg ohne Schmerz toleriert (LOWENBERG-Test).

Ein Jahr später 1955, veröffentlichten RAMIREZ & RAMIREZ (205) eine Studie, in der sie ein neues Frühzeichen der TVT angaben: der Wadenschmerz, der beim Anlegen einer Blutdruckmanschette mit 45 mmHg Druck am Oberschenkel nach 5 Minuten auftritt (RAMIREZ Zeichen).

Zuletzt beschrieb PEABODY 1964 (199) eine objektive klinische Untersuchungstechnik, wobei ein Spasmus in der Wadenmuskulatur des erkrankten Beines bei gleichzeitigem Anheben beider unteren Extremitäten und zusätzlicher Extension der Füße die TVT verifizieren soll.

Bei Patienten der elektiven Hüftchirurgie analysierten JAROSCH-VON SCHWEDER et al. (127) insgesamt 21 klinische Zeichen bei

phlebographisch gesicherter TVT. Die Autoren konnten zwar im Gegensatz zu Anderen (18, 94, 149, 241) eine falsch positive klinische Diagnose der TVT von weniger als 50 % feststellen, jedoch fehlten bei Patienten mit phlebographisch nachgewiesener TVT ein Drittel der klinischen Zeichen, wie z.B. HOMANS Zeichen, völlig.

RICHARDS et al. (207) verglichen Phlebographie und Plethysmographie mit den klinischen Tests von HOMANS, LOWENBERG, MOSES, RAMIREZ, PEABODY und PRATT. Ein eindrucksvolles Ergebnis dieser Studie war die Beobachtung, daß keiner der klinischen Tests bei mehr als 40 % phlebographisch gesicherter Beinvenenthrombosen positiv war. So wurde PEABODYS "objektives Zeichen" nur in 17 % der Patienten positiv gefunden.

Keiner dieser klinischen Tests bedeutet demnach einen Fortschritt in der Frühdiagnose der TVT. Sinnvoll erscheinen diese klinischen Untersuchungsmethoden nur, wenn sie Anlaß sind, eine mögliche TVT durch zuverlässige objektive Methoden zu verifizieren oder auszuschließen (226).

1.2 Referenzmethode Phlebographie

Seit den ersten Mitteilungen von BERBERICH und HIRSCH 1923 (25) über die Gefäßdarstellung mit einem wasserlöslichen Kontrastmittel (20 % Strontiumbromid) wurden zahlreiche systematische Untersuchungen über die anatomischen Verhältnisse des Venensystems und die Nachweisbarkeit frischer und etablierter Thrombosen durchgeführt (20, 59, 80, 119, 167, 204, 234, 249). Die heute generell angewendete Technik der ascendierenden Phlebographie geht auf die Untersuchungen von DE WEESE und ROGOFF (55) zurück.

Mehrere verbesserte phlebographische Verfahren sind in letzter Zeit von verschiedenen Autoren beschrieben worden (137, 167, 234, 249), die sich prinzipiell nur gering unterscheiden: Dem Patienten werden in halbaufrechter Lage 100 - 200 ml Kontrastmittel in eine periphere Fußrückenvene injiziert. Das Anlegen einer supra-malleolären Staubinde wird von einigen Autoren (234, 249) befürwortet, kann aber zu ungenügender Kontrastmittelfüllung der Venen

führen (30, 250). Der Kontrastmittelfluß über die Venen wird unter Durchleuchtungskontrolle beobachtet und durch gezielte Röntgenaufnahmen dokumentiert. Zusätzlich kann durch Aktivierung der Muskelpumpe die Venenklappenfunktion beurteilt werden.

Sichere Kriterien der Venenthrombose im Phlebogramm sind: Füllungsdefekte, die auf mindestens zwei Röntgenaufnahmen identisch zur Darstellung kommen, eine in der Vene gut definierbare, von Kontrastmittel umgebene Aufhellung (flottierender Thrombus), sowie der ausgebildete Kollateralkreislauf bei komplettem Verschuß einer Vene (137, 167, 234, 249, 250).

Nur die Phlebographie erlaubt die exakte Beurteilung von Ausdehnung, Größe und Alter des Thrombus, sowie die Aussage, ob der Thrombus nur lose fixiert ist, oder fest adhärent an der Wand sitzt. Andererseits ist die Phlebographie nur von speziell geschultem Personal in einem Röntgeninstitut durchführbar und bedeutet für den Patienten neben Strahlenbelastung und möglichen Kontrastmittelnebenwirkungen (8, 83, 166), einen beträchtlichen Eingriff durch die Untersuchung selbst. Lungenembolien wurden auch bei der Phlebographie frischer Venenthrombosen nicht beobachtet (167, 249). Als Suchtest für die systematische, wiederholte Untersuchung einer größeren Zahl potentiell thrombosegefährdeter Patienten, speziell zur Prüfung der Wirksamkeit der Thromboseprophylaxe, ist die Phlebographie jedoch zu aufwendig und für den Patienten nicht zumutbar.

Trotzdem bleibt diese Methode der internationale Standard für die Diagnose der TVT, an dem die Zuverlässigkeit von Screeningtests beurteilt werden muß (86, 119, 137, 150, 195, 268).

1.3 Ultraschall - Doppler Technik

Diese Methode wird in der Diagnose der TVT in weitem Umfang angewandt (17, 64, 95, 126, 158, 190, 224, 242) und wurde von SIGEL et al. (227) und STRANDNESS et al. (243) ausführlich beschrieben. Bei dieser Technik werden von einer Meßsonde, die zwei piezoelektrische Kristalle (Sender- und Empfängerkristall) enthält, Ultraschallwellen von 2 oder 5 MHz Frequenz ausgesendet. Durch

Kompression der Weichteile an Oberschenkel oder Wade, läßt sich im intakten Venensystem eine Strömungsbeschleunigung erzeugen, die im Empfängerkristall eine Änderung der Frequenz bewirkt (A-Welle). Bei Verschuß der tiefen Venen bleibt die Strömungsveränderung und damit das Dopplersignal aus (243).

Verschiedene Autoren (Übersicht bei GALLUS et al. S. 216 (80)) belegten die Zuverlässigkeit der Ultraschalltechnik für die Erfassung eines vollständigen Verschlusses der Popliteal-, Femoral- oder Iliakalvenen: Korrelation mit der Phlebographie 84 - 100 %. Jedoch mußte auch bei den in den letzten Jahren durchgeführten Studien (126, 190, 242) der begrenzte Wert dieser Technik bei frischen nichtokklusiven Thromben, alten Venenthrombosen mit gutem Kollateralkreislauf und bei Wadenvenenthrombosen festgestellt werden (148).

Die Ultraschall - Doppler Technik ist zur sicheren klinischen Frühdiagnose der TVT zu wenig spezifisch. Für weit über DM 100 000 sind jetzt sog. gepulste Ultraschall - Strömungsmeßgeräte mit B-Scanner erhältlich, mit denen die diagnostische Treffsicherheit erhöht sein soll, wie DAY et al. (53) in einer vorläufigen Mitteilung berichten.

1.4 Plethysmographie

Die Obstruktion tiefer Venen verändert den venösen Rückstrom in der unteren Extremität. Dies kann durch verschiedene plethysmographische Techniken festgestellt werden. Die Impedanzplethysmographie, 1970 von MULLICK und WHEELER beschrieben (185) registriert indirekt über die Änderung des elektrischen Widerstands (= Impedanz) eine Veränderung des venösen Blutvolumens der Beine. Da Blut ein guter elektrischer Leiter ist, nimmt der Widerstand bei einer definierten Stromstärke zwischen zwei Punkten ab, sobald das Blutvolumen der Extremität zunimmt.

Die geringe physiologische Änderung des Blutvolumens im venösen System bei Inspiration und Expiration kann durch maximale respiratorische Anstrengung verstärkt werden (267). Desgleichen bewirkt eine am Oberschenkel angebrachte Staubinde durch den Druck von 40 - 60 mmHg eine Erhöhung des venösen Blutvolumens der unteren Extremität.

ren Extremität (23, 101, 121, 131, 190). Bei komplettem Verschluss tiefer Venen treten distal nur geringe atemabhängige oder durch die Staubinde erzeugte Volumenänderungen in der unteren Extremität auf. Entsprechend gering sind die Änderungen der Impedanz als indirekte Zeichen einer TVT.

Die andere Möglichkeit Volumenänderungen direkt festzustellen ist die Venenverschlusplethysmographie (7, 16, 27, 98, 242), wobei der verzögerte venöse Rückfluß direkt über die Volumenänderung des Beines gemessen wird.

Impedanz- und Venenverschlusplethysmographie korrelieren gut mit phlebographischen Ergebnissen, wenn der Thrombus oberhalb des Knies liegt und durch komplette Obstruktion den venösen Rückfluß in der unteren Extremität behindert (Übersicht bei GALLUS et al. S. 213 (80)). Für die Erfassung von Thromben in den Tibial- oder Solealvenen (137), von flottierenden Thromben in der vena poplitea (98) oder von isolierten Femoralvenenthromben (23) erwies sich die Plethysmographie jedoch als unzuverlässig. Häufig sind gerade die Unterschenkelvenen der primäre Entstehungsort der TVT (72, 86, 135, 251), was auch in dieser Studie mit dem 125-J RFT bestätigt werden konnte. Zusätzlich unterscheidet die Plethysmographie nicht zwischen thrombotischer und nicht-thrombotischer Verringerung des venösen Rückstroms, sodaß falsch positive Ergebnisse, z.B. bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit der unteren Extremität, oder bei pulmonaler Hypertonie (27, 80, 98, 181, 267) registriert werden. Diese Technik erscheint also weder als Test zur Diagnose der TVT, noch als Screeningtest empfehlenswert.

1.5 Thermographie

Prinzip der Thermographie ist die Darstellung erhöhter Hauttemperatur oder verzögerter Abkühlung in der thrombosierten Extremität durch eine Infrarotkamera, was von COOK und PILCHER (48) erstmals 1973 vorgeschlagen wurde. Die Ergebnisse dieser Studie sind sehr vielversprechend, da von 43 phlebographisch festgestellten Venenthrombosen 41 durch die Thermographie ermittelt werden konnten, wobei der Test kein falsch positives Ergebnis lieferte. Andere

Autoren berichten über ähnliche (43, 111, 141), oder weniger gute (47) Korrelationen der Thermographie mit der Phlebographie. Die größte Erfahrung hat die Arbeitsgruppe um D. BERGQVIST in Schweden (28, 29). Diese Autoren verwenden das AGA Thermovision 680 Medical System und erreichen eine diagnostische Treffsicherheit von etwa 90 % (29).

Natürlich kann die Thermographie die Phlebographie in der Diagnose der TVT nicht ersetzen, denn die morphologische Diagnose kann thermographisch nicht gestellt werden. Bevor diese Methode als Screeningtest, trotz der hohen Anschaffungskosten der Infrarotkamera empfohlen werden kann, müssen die Befunde von BERGQVIST an größeren Patientenkollektiven bestätigt werden (86).

1.6 Isotopenphlebographie - Radioaktiv markierte Proteine - Gerinnungstests

Nuklearmedizinische Verfahren sind zur Diagnose der TVT in bislang begrenztem Umfang untersucht worden. Bei der Isotopenphlebographie wird der Abfluß radioaktiv markierter Substanzen wie 99^mTc Pertechnetat (130, 143), 99^mTc Human Albumin Microsphären (112, 271), 99^mTc Albumin Makroaggregaten (63, 214, 217) oder ^{131}J -makroaggregierten Humanalbumins (200) über die tiefen Venen mit der Scintillationskamera beobachtet. Mit markierten Humanalbumin-Mikrosphären oder Makroaggregaten kann gleichzeitig eine Lungenperfusionsszintigraphie durchgeführt werden (63, 214, 271).

Eine andere Möglichkeit ist die Markierung thromb-affiner Substanzen mit Isotopen, ein Prinzip das auch dem ^{125}J -RFT zugrundeliegt. Außer Fibrinogen wurden lösliches Fibrin (103), Streptokinase (60, 142), Urokinase (177, 188), Plasminogen (104), Plasmin (104), Antifibrin-fibrinogen Antikörper (35, 270) und Leukozyten (46) zur Darstellung von Thromben radioaktiv markiert.

Zuletzt seien noch einige Blutgerinnungsuntersuchungen genannt, die zur Früherkennung thromboembolischer Komplikationen dienen: Durch Gelchromatographie (68) bzw. den Verdünnungsreihenprotaminsulphattest (96) wurden erhöhte Plasmaspiegel von Fibrin-Fibrinogenspaltprodukten bei Patienten mit TVT nachgewiesen (69, 132,

157). Ebenso wurden Beta-Thromboglobulin Plasmaspiegel (162) und Heparin-Thrombin-Gerinnungszeit in thrombozytenarmen Plasma (192) untersucht.

Gerinnungstest und nuklearmedizinische Verfahren sind, mit Ausnahme des ^{125}J -Radiofibrinogentests, in der Klinik noch zu wenig untersucht, um ihre Aussagekraft für die Frühdiagnose der TVT beurteilen zu können (86, 137).

2. Die Diagnose der TVT mit dem ^{125}J -Radiofibrinogentest (RFT)

2.1 Darstellung von Thromben mit radioaktiv markiertem Fibrinogen

In der Blutgerinnungskaskade katalysiert aktiviertes Thrombin die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, das in den entsprechenden Thrombus eingebaut wird.

Versuche Thromben radioaktiv zu markieren sind erstmals von HOBBS und DAVIES (116) 1960 beschrieben worden. Diese Autoren injizierten Versuchstieren ^{131}J -markiertes Fibrinogen und erzeugten durch mechanische oder chemische Verletzung einer Beinvene Thromben. Das Radiofibrinogen lagerte sich als Radiofibrin in ein sich bildendes Blutgerinnsel ein und konnte gegenüber der Untergrundaktivität des Blutes mit einer Scintillationskamera abgegrenzt werden.

Über die ersten klinischen Ergebnisse berichteten PALKO et al. (197) 1964, die mit ^{131}J -Fibrinogen in den tiefen Venen von 75 Patienten Thromben feststellten, ohne sie jedoch phlebographisch zu verifizieren.

Ein wesentlicher Schritt in der Weiterentwicklung dieser Technik gelang ATKINS und HAWKINS 1965 (14, 15), die das Fibrinogen mit dem Isotop ^{125}J markierten. Sowohl im Tierversuch als auch in einer Studie an 28 Patienten konnten sie zeigen, daß ^{125}J ein für den Nachweis tiefer Venenthrombosen günstiges Isotop ist und gegenüber dem ^{131}J Vorteile aufweist:

^{125}J emittiert γ -Strahlen im Energiebereich von 35 KeV die wesentlich energieärmer sind. So können weniger bleiabgeschirmte und damit leichtere Meßsonden anstelle der zur Messung von ^{131}J notwendigen stationären Scintillationskamera benutzt werden (134, 183, 196). Zusätzlich ist die Strahlenbelastung der Patienten geringer als bei Applikation von ^{131}J . Bei einmaliger intravenöser Injektion von 100 μCi liegt die Strahlenbelastung für den Gesamtkörper bei 17 mrem (169, 229, 247), die genetisch wirksame Dosis bei 50 mrem (34, 134). Kritisches Organ ist die Schilddrüse, die trotz Blockade eine Aktivität von 7 rad aufnimmt (34).

Auftritt und Verlauf einer TVT können bei einmaliger Injektion des ^{125}J -Fibrinogens über einen Zeitraum von etwa 10 Tagen beobachtet werden (67, 183, 244, 272). Die physikalische Halbwertszeit von ^{125}J beträgt 60 Tage, gegenüber einer Halbwertszeit des ^{131}J , die bei nur 8 Tagen liegt. Für die biologische Verfügbarkeit ist jedoch nicht die physikalische Halbwertszeit des ^{125}J , sondern die Halbwertszeit des markierten Fibrinogens der limitierende Faktor. Mehrere Autoren (10, 44, 107, 247) konnten zeigen, daß sich homologes ^{125}J -Fibrinogen in vivo wie autologes Fibrinogen verhält, dessen biologische Halbwertszeit bei 4 Tagen liegt (76, 108, 169).

JEYASINGH et al. (128) berichteten, daß die Halbwertszeit homologen Radiofibrinogens bei Patienten mit TVT in der postoperativen Phase verkürzt ist. Aus diesem Grunde könnte das schnellere Abfallen der Blutaktivität des markierten Fibrinogens, im Vergleich zur Blutaktivität bei Patienten ohne TVT, als diagnostischer Parameter verwendet werden. Andere Autoren (38, 69, 71, 107) haben jedoch nachgewiesen, daß die Radiofibrinogenhalbwertszeit von vielen anderen Faktoren beeinflusst wird, wie z.B. der Grunderkrankung des Patienten (Malignome), der Operationsdauer, oder von postoperativen Infektionen.

Als Nachteil des ^{125}J muß die größere Gewebeabsorption der weichen γ -Strahlen angesehen werden. Bei einer Gewebetiefe von 3 cm ist die Strahlung von ^{131}J noch zu 50 % an der Oberfläche nachweisbar, während ^{125}J nur noch 23 % bis zur Oberfläche emittiert (134, 183). Demzufolge können Thrombosen nur in den Extremitäten, nicht aber im Beckenbereich mit ^{125}J -Fibrinogen nachgewiesen werden (134, 138, 184). Die Einführung eines kernphysikalisch günstigeren Isotops könnte diesen Nachteil beseitigen (103, 105).

2.2 RFT: Applikation vor und nach Auftreten der TVT - Vergleich mit der Phlebographie

Im Prinzip lassen sich für die diagnostische Anwendung des RFT zwei Formen unterscheiden:

Die Radiofibrinogenapplikation zur Diagnose bereits etablierter

Venenthrombosen (52, 74, 75, 134, 183). Dies bedeutet, daß nach Auftreten der TVT, z.B. bei klinischem Verdacht ^{125}J -Radiofibrinogen intravenös injiziert wird. Hierbei wird von der Vermutung ausgegangen, daß durch Umbauvorgänge oder appositionelles Wachstum in bereits vorhandene Thromben, zusätzlich markiertes Fibrinogen eingelagert wird.

Verschiedene Autoren (Übersicht bei FRIDRICH et al. (75)) zeigten, daß diese Applikationsform des RFT mit phlebographischen Ergebnissen in 80 - 90 % übereinstimmt, während MAVOR et al. (165) nur bei 20 % durch Phlebographie bestätigter Venenthrombosen einen positiven RFT fanden. Diese Studie kann jedoch nicht die Unzuverlässigkeit des retrospektiven RFT belegen, da nur die perkutane Iliofemoralphlebographie durchgeführt wurde. Thromben distal des Leistenbandes, können mit dieser phlebographischen Technik nicht nachgewiesen werden.

Trotzdem erscheint die intravenöse Injektion von Radiofibrinogen zur Diagnose bereits etablierter Venenthrombosen wenig geeignet, da allein die Phlebographie exakte Aussagen über Lokalisation und Ausdehnung der TVT liefert, was für die Therapie von entscheidender Bedeutung ist (80, 170, 244).

Weit gebräuchlicher ist die Applikation von ^{125}J markiertem Fibrinogen vor Auftreten der TVT. Die Erforschung der Thromboseinzidenz in der operativen Medizin bei größeren Patientenkollektiven, sowie die Objektivierung der Wirksamkeit antithrombotischer Medikamente in kontrollierten Studien sind die wichtigsten Anwendungsbereiche des prospektiven RFT.

Zahlreiche Autoren (Übersicht bei JUNG et al. (134)) bestätigten durch gleichzeitige Phlebographie die hohe Treffsicherheit des RFT. Bei über 90 % der Patienten wurden bei den mit RFT und Phlebographie diagnostizierten TVT übereinstimmende Ergebnisse festgestellt (40, 80, 187, 257).

Der RFT ist thrombusunspezifisch, d.h. starke Ödeme, Hämatome, lokale Traumen, Operationswunden oder Entzündungen können, wegen der Exsudation von Fibrin eine lokale Erhöhung der Jodaktivität bewirken (134, 254).

In der vorliegenden Studie wurden vier an der unteren Extremität operierte Patienten postoperativ über 8 Tage mit dem Radiofibrinogentest untersucht. Hierbei wurde festgestellt, daß die im Operationsgebiet erhöhte Jodaktivität Ursache einer falschen Interpretation des RFT sein kann (s.S. 37).

Eine weitere Schwierigkeit bereitet die Beurteilung der lokalen Jodfibrinogenaktivität über der Leistengegend. Die renale Elimination des freien ^{125}J führt zu erhöhter Radioaktivität im Bereich der Harnblase. Ebenso befinden sich in den großen Gefäßen erhöhte Mengen an zirkulierendem Radiofibrinogen. Über der ganzen Leistengegend läßt sich daher eine erhöhte Aktivität nachweisen, die nicht im Sinne einer TVT gewertet werden darf. Ähnliches gilt für den Bereich der Kniekehle, durch die unmittelbare Nachbarschaft der a. poplitea und für den Bereich unterhalb des Knöchels, in dem auf Grund des inframalleolären Venenplexus physiologischerweise erhöhte lokale Jodaktivitäten nachgewiesen werden (siehe Abb. 1).

Die Ursachen eines falsch negativen RFT wurden von mehreren Autoren analysiert (144, 203, 232, 254). Lagert ein bereits etablierter Thrombus kein Radiofibrinogen ein, so ist dieser mit dem RFT nicht nachweisbar, erscheint aber im Phlebogramm. Die erwähnte Schwierigkeit der Interpretation des RFT in der Leistengegend kann auch Anlaß zu einem falsch negativen RFT sein.

O'BRIEN und KAKKAR (193) vermuten, daß im Wadenbereich schon radioaktive Fibrinmengen von 100 mg mit dem RFT festgestellt werden. Diese sehr kleinen Thromben können wahrscheinlich röntnologisch nicht dargestellt werden; dadurch ergibt das Phlebogramm einen falsch negativen Befund (80, 138). Ein positiver RFT bei negativem Phlebogramm kann auch ein Hinweis für eine kürzlich erfolgte Embolisierung des Thrombus sein. KERRIGAN et al. (144) konnten nämlich zeigen, daß der RFT noch bis zu 48 Stunden nachdem sich der Thrombus abgelöst hatte positiv bleiben kann.

KAKKAR (140) hält den RFT zur Überwachung aller Frischoperierten geeignet. GRUBER (86) und andere Autoren (75, 80, 184, 245) sind demgegenüber der Meinung, daß sich der prospektive RFT nur für

die klinische Forschung eignet, da der tägliche Zeitaufwand pro Patient etwa eine halbe Stunde beträgt und zusätzlich die Mitarbeit eines Facharztes für Nuklearmedizin unerlässlich ist. Der Radiofibrinogentest weist Eigenschaften auf, die ihn zum Studium thromboembolischer Komplikationen oder zur Prüfung antithrombotisch wirksamer Medikamente besonders geeignet machen:

- 1) Der RFT ist als einfacher, zuverlässiger und relativ preiswerter Test zur Untersuchung großer Patientenkollektive geeignet.
- 2) Nach einmaliger Injektion von 100 μCi Radiofibrinogen kann der RFT während 7 - 10 Tagen beliebig oft wiederholt werden.
- 3) Das tragbare Szintillationsratemeter erlaubt den Test auch bei Schwerkranken am Bett durchzuführen.
- 4) Die direkte Ablesbarkeit des Ergebnisses erlaubt eine sofortige Diagnose der TVT.

Die Nachteile des RFT sind folgende:

- 1) Größe und Ausdehnung des Thrombus sind mit dem RFT nur annähernd bestimmbar, jedoch besteht eine Korrelation zwischen der Größe des Thrombus im Phlebogramm und den Meßwerten des RFT. Es kann aber mit Sicherheit entschieden werden, ob sich ein Thrombus in der Kniekehle, im proximalen oder distalen Abschnitt der Wade oder im Oberschenkel bildet (134, 135).
- 2) Über die Morphologie eines Thrombus gibt der RFT keine Auskunft.
- 3) Der Verlauf eines thrombotischen Prozesses kann mit dem RFT nicht exakt kontrolliert werden, denn die relativen Meßwerte bilden die Differenz zweier absoluter Werte, nämlich dem Meßwert über dem Herzen und je einem Wert über der unteren Extremität. Steigen die lokalen Jodaktivitäten über dieser weiter an, so kann das durch weitere Einlagerung von Radiofibrinogen in den Thrombus, jedoch auch durch den Abfall der Jodaktivität im Blut und damit über dem Herzen verursacht sein.
- 4) Als weitere Nachteile müssen die Strahlungsbelastung und das Risiko der Serumhepatitis bei der Injektion des Radiofibrinogens angesehen werden. Das in dieser Studie applizierte homologue ^{125}J -Fibrinogen des Radio Chemical Centre, Amersham,

England wird aus dem Plasma eines begrenzten Spenderpools isoliert. Von jedem dieser Spender ist bekannt, daß er mehrfach Blut gespendet hat, ohne daß es bei einem der Empfänger zu Anzeichen einer Serumhepatitis gekommen wäre. Trotz der großen Zahl der bisher durchgeführten Radiofibrinogentests ist bisher in der Literatur keine Serumhepatitis beschrieben worden, die auf die Injektion von ^{125}J -Fibrinogen zurückzuführen wäre (40, 80, 86).

Das dennoch bestehende Hepatitisrisiko könnte durch die Herstellung von autologem markierten Fibrinogen vermieden werden, jedoch sind die bisher vorgeschlagenen Herstellungsverfahren für die routinemäßige Anwendung in der Klinik zu aufwendig (76, 108).

2.3 Klinische Relevanz des RFT zur Diagnose thromboembolischer Komplikationen

Zur Frage wo ein Thrombus entsteht und wann für den Patienten die Gefahr einer Lungenembolie besteht, werden verschiedene Meinungen vertreten:

Da die Lungenembolie häufig ohne klinische Zeichen einer TVT der unteren Extremität auftritt wurde angenommen, daß in der Regel die Beckenvenen oder das rechte Herz Entstehungsort der Emboli seien (73, 113). Wie schon erwähnt können Thromben proximal des Leistenbandes mit dem RFT nicht erfaßt werden. Da jedoch tatsächlich die großen Thromben in den Beckenvenen häufig Ursprung einer Lungenembolie (33, 106, 213) sind, besteht die Frage, ob wir uns der Meinung von DOOUSS (58) anschließen müssen, daß mit dem RFT festgestellt TVT ein häufiges Phänomen ohne klinische Bedeutung sei (194, 252).

Nach autoptischen Untersuchungen von BENEKE und PAULINI (24) findet man beim Erwachsenen venöse Thromben in 84,6 % isoliert oder multipel in den tiefen Bein- und Beckenvenen, 4,6 % entstammen dem Abflußgebiet der oberen Hohlvene und 10,8 % wurden in der V. portae festgestellt. Über ähnliche Sektionsergebnisse berichten auch andere Autoren (133, 168, 264). Danach würden etwa 3/4 der Gerinnsel in der Femoralvene ihren Ursprung nehmen und in 25 %

der Fälle auf die Vv. iliacae übergreifen. Post-mortem Studien erscheinen jedoch dann unzuverlässig, wenn der primäre Entstehungsort tiefer Venenthrombosen gesucht wird, da die autopsierten Patientenkollektive meist im Spätstadium der thrombotischen Erkrankung erfaßt werden.

KAKKAR (140) und andere Autoren (72, 154, 170, 187, 189, 251) haben mit dem RFT und durch phlebographische Untersuchungen gezeigt, daß die TVT gewöhnlich in den kleinen Venen der Wadenmuskulatur beginnt und von dort in die großen tiefen Wadenvenen, die V. tibialis posterior und die Peronealvenen fortschreitet. Etwa 30 % dieser Wadenvenenthrombosen erreichen durch appositionelles Wachstum die poplitealen, femoralen oder iliakalen Venen (72, 189, 251).

In diesen proximalen Venen können Thromben jedoch auch unabhängig von Wadenvenenthrombosen entstehen, speziell durch ein Trauma in der Nachbarschaft, wie z.B. in der Hüftchirurgie (180, 223). Die isolierte Iliofemoralvenenthrombose ist nach Untersuchungen von RUCKLEY et al. (216) bei Patienten der allgemeinen Chirurgie und der Inneren Medizin jedoch sehr selten.

Ein positiver RFT muß daher in jedem Fall als Warnsignal für die Gefahr einer Lungenembolie beachtet werden (26, 37, 40, 139, 180, 183). BROWSE et al. (37) zeigten in einer Studie an 40 Patienten der allgemeinen Chirurgie, daß bei 85 % der Patienten mit Perfusionsausfällen im Lungenszintigramm im Sinne einer LE, mit dem RFT tatsächlich eine TVT diagnostiziert worden war. Hingegen war nach diesen Untersuchungen bei nur einem von 29 Patienten mit negativem RFT das Lungenszintigramm positiv ($p < 0,001$).

Die Überzufällige Häufung von Lungenembolien bei Patienten mit positivem RFT wurde von WARLOW und OGSTON (262) und HIRSH et al. (115) zusammengefaßt. Andere Autoren konnten zeigen, daß schon Thromben in der Wade oder in den Tibialvenen (106, 179) Ursprung einer Lungenembolie sein können, jedoch scheint die tödliche Lungenembolie häufiger von den proximalen Venen auszugehen (72, 86, 140). Diese Studien an chirurgischen Patienten haben gezeigt, daß die postoperative Lungenembolie bei Patienten mit positivem

RFT überzufällig auftritt, wogegen das Embolierisiko bei Patienten mit negativem RFT sehr gering ist.

3. Gegenwärtiger Stand der Thromboembolieprophylaxe

3.1 Die Wirksamkeit verschiedener Prophylaxemethoden

Bei jedem dritten Patienten der allgemeinen Chirurgie der über 40 Jahre ist und länger als 30 min operiert wird tritt postoperativ eine mit dem RFT nachweisbare TVT auf. Diese TVT kann Ursache einer tödlichen LE sein oder bei rezidivierender Mikroembolisierung zur pulmonalen Hypertonie führen (219). Weitere Spätfolgen der TVT sind die chronisch venöse Insuffizienz und das postthrombotische Syndrom (237). Bis heute ist es nicht möglich mit Sicherheit vorauszusagen, bei welchen Patienten TEK auftreten. Deshalb ist die Reduzierung dieser TEK nur durch eine generelle Thromboembolieprophylaxe möglich. Diese Prophylaxe sollte einfach in der Anwendung sein, weder Kontraindikationen noch Nebenwirkungen aufweisen und zusätzlich bereits intraoperativ wirksam sein.

Die gegenwärtigen Möglichkeiten der Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen sind von GRUBER und seinen Mitarbeitern in Basel in den letzten Jahren kritisch und exakt analysiert worden (88, 94). Bei diesen Analysen wurden nur kontrollierte, prospektive, randomisierte Studien berücksichtigt, in denen mit objektiven Methoden (Phlebographie, RFT, Autopsie) das Auftreten von TVT oder LE bei operierten Patienten untersucht wurde. Für die operativen Bereiche allgemeine Chirurgie (9, 89), Orthopädie (93), Gynäkologie (235) und Urologie (259) wurden getrennte Analysen erstellt, da diese Fachgebiete hinsichtlich der Thromboembolieprophylaxe unterschiedliche Probleme beinhalten.

Für die physikalischen Methoden, der intermittierenden pneumatischen Wadenkompression (Übersicht bei EGLI (61)) und der elektrischen Wadenstimulation (Übersicht bei BERNHARD (32)) konnte gezeigt werden, daß diese Methoden das Auftreten der TVT im Vergleich zu Patienten ohne Prophylaxe um die Hälfte reduzieren. Jedoch gibt es bislang keine Studie, die einen prophylaktischen Effekt dieser physikalischen Methoden hinsichtlich der Inzidenz der tödlichen LE nachweisen könnte.

Eine Vielzahl von Medikamenten ist auf eine mögliche antithrombotische Wirkung untersucht worden. Obwohl Plättchenaggregationshemmer, wie z.B. Acetylsalizylsäure, Dipyridamol, Hydroxychloroquin, Sulfinpyrazon oder Butazolidin (Übersicht bei ZECKERT (273)) und GENTON et al. (82)) und andere Substanzen wie Dihydroergotamin (66) oder Xantinol-Nicotinat (9) die Inzidenz der TVT in bestimmten Patientenkollektiven zu reduzieren vermochten, sollten diese Substanzen nicht routinemäßig zur Thromboseprophylaxe eingesetzt werden. Ähnlich wie bei den physikalischen Methoden ist nämlich für **k e i n e s** dieser Präparate nachgewiesen, daß sie auch die Anzahl tödlicher LE reduzieren können (88, 91).

Die mit den derzeit drei wichtigsten Medikamenten Kumarin, Heparin und Dextran erzielten Resultate sollen im folgenden zusammenfassend dargestellt werden:

3.1.1 Orale Antikoagulantien

Derivate des Kumarins, sogenannte orale Antikoagulantien dienen vorwiegend zur Langzeitprophylaxe eines Rezidivs bei Patienten mit **a r t e r i e l l e n** Embolien in koronaren, peripheren oder zerebralen Arterien (265). Die Abkömmlinge des Kumarins sind spezifische kompetitive Inhibitoren des Vitamin K und blockieren somit die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in der Leber. Der Wirkungseintritt erfolgt entsprechend der Halbwertszeit der betroffenen Gerinnungsfaktoren 36 - 90 h nach Beginn der oralen Antikoagulation. Diese indirekte Gerinnungshemmung muß fortlaufend durch die Thromboplastinzeit nach QUICK kontrolliert werden, wobei die volle therapeutische Wirkung bei einem Quickwert von 15 % - 25 % erreicht wird (265).

Die Wirksamkeit oraler Antikoagulantien zur Verhütung postoperativer TEK ist nur in der Hüftchirurgie gesichert (93). In ihrer Sammelstatistik berichteten STURM und GRUBER (246), daß durch Thromboseprophylaxe mit Kumarinderivaten bei Patienten der Hüftchirurgie eine Reduktion der TVT von 56 % auf 21 % erzielt werden konnte, verglichen mit Patienten ohne medikamentöse Prophylaxe. Von insgesamt 16 analysierten Studien (93, 245, 246), wurde nur in einer Studie über Patienten der allgemeinen Chirurgie be-

richtet (255). In dieser Studie an 100 Patienten der allgemeinen Chirurgie zeigte sich, daß kleine subkutane Heparindosen (2×5000 IE/d) signifikant besser wirken als Acenocoumarol (Sintrom - Geigy). Nachteile der Kumarinapplikation wie die vielen Kontraindikationen, Blutungskomplikationen, Interaktion mit anderen Medikamenten und die notwendigen Laborkontrollen bei der Einstellung eines wirksamen Blutspiegels, lassen diese Methode für eine generelle Prophylaxe thromboembolischer Phänomene ungeeignet erscheinen (88, 172).

3.1.2. Heparin

Im Gegensatz zu den oralen Antikoagulantien beeinflußt Heparin direkt das Gerinnungssystem, über eine beschleunigte Neutralisation von aktiviertem Faktor X und Thrombin durch Antithrombin III (265). Das physiologischerweise in den basophilen Granula der Gewebsmastzellen gespeicherte Heparin ist nur bei parenteraler Applikation wirksam. Bereits 1939 berichtete LENGGENHAGER (153) über die Methode der lokalen und intravenösen Injektion von Heparin zur Thromboseprophylaxe in der Chirurgie. Die Verwendung sogenannter kleiner subkutaner Heparindosen zur Prophylaxe der TEK geht auf die Studie von SHARNOFF et al. (225) zurück.

Die besten Ergebnisse in Studien (Übersicht bei REM et al. (206), sowie MATT und GRUBER (164)) über die Wirksamkeit von subkutan verabreichten kleinen Heparindosen wurden mit 5000 IE Heparin subkutan 1 - 2 h vor der Operation, danach $2 - 3 \times 5000$ IE Heparin/d s.c. über 5 - 10 Tage erzielt. Aus der Sammelstatistik von MATT UND GRUBER (164) ist ersichtlich, daß durch dieses Dosierungsschema die Inzidenz der TVT in der allgemeinen Chirurgie von 28 % in der Kontrollgruppe auf 8,6 % der mit niedrig dosiertem subkutanen Heparin behandelten Patienten reduziert werden konnte. Gleichfalls wird die Anzahl tödlicher LE in der allgemeinen Chirurgie durch die Prophylaxe mit kleinen Heparindosen signifikant verringert ($p < 0,001$) (nach 164).

In der orthopädischen Chirurgie sind die Ergebnisse widersprüchlich. Während HAMPSON (99) keinen antithrombotischen Effekt der

Heparinprophylaxe feststellte, berichteten acht andere Autoren über eine Reduzierung der TVT-Rate von 46 % in der Kontrollgruppe auf 22 % (Sammelstatistik nach 164). Zur Wirksamkeit kleiner subkutaner Heparindosen in der Gynäkologie (4 Studien) und Urologie (6 Studien) kann noch nicht abschließend Stellung genommen werden, da die untersuchten Patientenkollektive zu klein sind (88). Die Applikation von Calciumheparinat hat gegenüber der von Natriumheparinat hinsichtlich der Reduktion von TVT und LE wie auch hinsichtlich der Nebenwirkungen keine Vorteile (222).

In der multizentrischen Studie von KAKKAR (139) mußte bei 3,4 % der Patienten die Prophylaxe mit 3 x 5000 IE Heparin subkutan, wegen intra- und postoperativer Blutungskomplikationen abgebrochen werden. In dieser Studie traten auch signifikant häufiger Hämatome an den Injektionsstellen auf, jedoch war das Risiko großer Blutungen gering (139). Als weitere Nachteile wurden die vermehrte Belastung des Patienten und des Pflegepersonals durch die zahlreichen Heparininjektionen (164) angegeben.

Über interessante, neue Ergebnisse in der Prophylaxe der TEK wurde bei Kombination von Heparin mit Dihydroergotamin (DHE) (5000 IE Heparin + 0,5 mg DHE, 2 x täglich subkutan injiziert) berichtet (40, 41, 147, 151, 218, 266). In zwei Studien (218, 266) an Patienten bei elektiver Hüftchirurgie wurde diese neue Kombination mit kleinen subkutanen Heparindosen verglichen: Im Gegensatz zu SAGAR et al. (218) stellten WESTERMANN et al. (266) eine statistisch signifikante Reduktion der durch den RFT diagnostizierten TVT fest.

KUNZ et al. (151) konnten bei Patientinnen der Gynäkologie zeigen, daß durch die kombinierte subkutane Applikation von Heparin und DHE gegenüber der alleinigen Injektion von Heparin (2 x 5000 IE/d) die Zahl der mit dem RFT diagnostizierten TVT signifikant gesenkt wurden.

Diese Autoren stellten jedoch fest, daß eine 30 - 36 h nach der Operation begonnene Thromboseprophylaxe mit oralen Antikoagulantien (Acenocoumarol = Sintrom - Geigy) ebenso wirksam war, wie die kombinierte subkutane Injektion von Heparin und DHE.

Zwei Publikationen (41, 147) in denen die TVT mit dem RFT und klinisch stumme Lungenembolien durch Perfusionsdefizite im Lungenperfusionsszintigramm festgestellt wurden, betreffen Patienten der allgemeinen Chirurgie. Beide Studien zeigten, daß die kombinierte Anwendung von Heparin und DHE gegenüber der alleinigen Injektion subkutaner kleiner Heparindosen einen besseren Schutz vor TEK verleiht. Die Arbeit von BUTTERMANN et al. (41) enthält zusätzlich Patienten der Gynäkologie und Urologie. In dieser Studie wurden über einen Zeitraum von 3 1/2 Jahren insgesamt 2192 Patienten untersucht, eingeteilt in 12 verschiedene Prophylaxekollektive (Acetylsalicylsäure, Dextran 60, DHE, Heparin und Heparin + DHE in verschiedenen Dosierungsschemata). Die Durchführung der Studie erfolgte in der Form eines "offenen Vergleichs", also ohne Auswahl der Patienten nach RANDOM. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der verschiedenen Prophylaxegruppen verweisen die Autoren auf die Habilitationsschrift von BUTTERMANN (40). In dieser Habilitationsschrift wird jedoch nur über einen Teil der Patienten (1392 Patienten) berichtet. Dabei zeigt sich, daß sowohl hinsichtlich der Operationsart und den sogenannten Risikofaktoren als auch hinsichtlich der Geschlechtsverteilung statistisch signifikante Unterschiede in den verschiedenen Prophylaxegruppen gegeben sind. Zusätzlich sind Aussparungen im Lungenperfusionsszintigramm (mit ^{99m}Tc -Makroalbumin) allein für die Diagnose der LE **n i c h t** beweisend. Der Schluß dieser Autoren, daß die kombinierte Anwendung von kleinen subkutanen Heparindosen mit DHE **a l l e n** anderen Möglichkeiten der Thromboembolieprophylaxe überlegen sei, erscheint deshalb verfrüht.

3.1.3 Dextran 70 und Dextran 40

KOEKENBERG (146) publizierte 1962 die erste Studie, in welcher gezeigt wurde, daß intravenöse Dextraninfusionen die Anzahl postoperativer tödlicher LE zu reduzieren vermögen. Der Mechanismus des antithrombotischen Effekts, sowie die pharmakologischen Eigenschaften der Dextrane sind im Abschnitt 4 (s.S. 71) beschrieben.

Über Dextran 70 wurden inzwischen 28 Studien veröffentlicht, in welchen TVT oder LE mit objektiven Methoden nachgewiesen werden (Übersicht bei STEINMANN et al. (239)). Die Beurteilung dieser Studien bereitet Schwierigkeiten wegen der sehr unterschiedlichen Dosierungsschemata, die von 1 x 500 ml Dextran 70 (123, 125) intraoperativ infundiert, bis zu 500 ml Dextran täglich über 12 Tage (65) reichen. Bei Patienten mit Operationen an der Hüfte (11 Studien) ist die Reduktion der Anzahl TVT um so deutlicher, je später nach der Operation die Phlebographie durchgeführt wurde. In 3 Studien in denen mit dem RFT in der ersten postoperativen Woche nach TVT gesucht wurde, ließ sich kein signifikanter antithrombotischer Effekt von Dextran 70 nachweisen. Eine mögliche Erklärung dieser Befunde ist, daß sich trotz der Dextraninfusion ein Thrombus bildet, dieser "Dextranthrombus" aber der körpereigenen Fibrinolyse leichter zugänglich ist (6, 26, 248).

Bei Patienten mit elektiver Hüftchirurgie konnte hinsichtlich der Reduktion von TEK kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit von Dextran 70, oralen Antikoagulantien und kleinen subkutanen Heparindosen festgestellt werden (88, 93, 164).

In der allgemeinen Chirurgie (4 Studien) ist die Wirkung der Dextran 70 Prophylaxe auf die Reduktion von TVT nicht eindeutig. Die Studie von BECKER und SCHAMPI (21) berücksichtigt allgemein-chirurgische Patienten nur begrenzt (23 cholezystektomierte Frauen) und RUCKLEY (215) schließt in seiner Arbeit auch thorax-chirurgische und gynäkologische Patienten ein. Beide Studien konnten keine gesicherte Wirkung von Dextran 70 in einer Dosierung von 500 ml intraoperativ, sowie 500 ml am 1. postoperativen Tag (21), RUCKLEY (215) gab zusätzlich 500 ml Dextran 70 am 2. Tag postoperativ, feststellen.

Bei CARTER und EBAN (45) reduzierte Dextran 70 (500 ml intraoperativ, 500 ml jeweils in den ersten 3 Tagen postoperativ, sowie 500 ml an jedem 2. folgenden Tag) die Inzidenz der TVT: 0,9 % in der mit Dextran 70 behandelten Gruppe, 9,9 % TVT bei den Patienten ohne Prophylaxe.

Die in der Studie von STEPHENSON et al. (240) erst postoperativ eingeleitete Prophylaxe mit Dextran 70 zeigte keinen Effekt,

was auf Grund der Wirkungsmechanismen von Dextran verständlich ist (239).

Dagegen bestätigen insgesamt 7 Studien an Patienten der allgemeinen Chirurgie (Sammelstatistik nach (239)), daß die Anzahl tödlicher LE um mehr als das fünffache gesenkt wird: Von 1797 Patienten ohne Prophylaxe starben 36 an einer autopsisch verifizierten LE. Bei 2011 Personen mit Dextranprophylaxe wurden hingegen nur 8 tödliche LE gefunden ($p < 0,0005$).

In gynäkologischen Patientenkollektiven (4 Studien) und bei Patienten der Urologie (3 Studien) ist die Gesamtzahl der studierten Patienten noch zu gering, um den antithrombotischen Effekt von Dextran 70 abschließend beurteilen zu können (88, 239).

Dextran 40 hat ähnliche antithrombotische Eigenschaften wie Dextran 70 (239, 245), jedoch liegen weniger Untersuchungen für Dextran 40 vor (9 Studien). Die Wirksamkeit von Dextran 40 in der allgemeinen Chirurgie belegen vier Autoren (92, 120, 122 - 124). GRUBER et al. (92) und HUBENS & PEETERS (120) fanden keinen signifikanten Unterschied zwischen der Prophylaxe mit Dextran 40 oder Heparin. In beiden Studien wurde ein ähnliches Dosisschema von Calciumheparinat appliziert: 5000 IE 2 h vor der Operation subkutan, sowie weitere 7 Tage 5000 IE Heparin im Abstand von 8 h (92) oder 12 h (120). Bei GRUBER et al. (92) wurden in der Dextran 40-Gruppe 500 ml intraoperativ, 500 ml postoperativ, sowie 500 ml Dextran 40 am 1. und 2. Tag nach der Operation infundiert, in der Studie von HUBENS & PEETERS (120): 500 ml Dextran 40 intraoperativ, sowie weitere 500 ml Dextran 40 am 1. postoperativen Tag.

HUTTUNEN et al. (124) sahen im Gegensatz zu früheren phlebographischen Ergebnissen (123) bei Untersuchungen mit dem RFT sowohl für Dextran 70 als auch für Dextran 40, wobei in beiden Studien jeweils 1 x 500 ml Dextran 70/40 direkt vor oder während der Operation infundiert wurden, keinen Unterschied verglichen mit Patienten ohne Prophylaxe.

Drei Autoren (65, 102, 221) berichten über die Wirkung von Dextran 40 bei Patienten mit totalem Hüftgelenkersatz, wobei so-

wohl Dextran 40 als auch Kumarinderivate hinsichtlich der Reduktion von TEK gleich wirksam waren. Auch SOBOTKA (230) bestätigt den thromboseprophylaktischen Effekt von Dextran 40 in der allgemeinen Chirurgie, Orthopädie, Urologie und Gynäkologie. Die Diagnose der TVT wurde in dieser Studie allerdings mit der Doppler-Ultraschalltechnik gestellt.

3.2 Der antithrombotische Effekt von Dextran 60

Obwohl bisher der exakte Nachweis fehlt, dürfte Dextran 60 die gleichen antithrombotischen Eigenschaften haben wie Dextran 70 (26, 88, 256). In den Studien von ELSNER-MACKEY (62) und LÜDERS et al. (163) mit Dextran 60 wurden TEK mit klinischen Methoden diagnostiziert. Wie schon erwähnt, ist jedoch die klinische Diagnose der TVT sehr unzuverlässig. SCHOTTKY & NIEMANN (236) stellten mit dem RFT keine Veränderung der postoperativen Thrombosefrequenz für Dextran 40 und Dextran 60 bei Patienten mit totalem Hüftgelenkersatz fest, verglichen mit Patienten ohne Prophylaxe. In der von BUTTERMANN et al. (40) publizierten Studie wurden neben anderen Medikamenten, auch 111 Patienten mit Dextran 60-Prophylaxe untersucht. Für Dextran 60 konnte eine signifikante Reduzierung der durch Aussparungen im Lungenperfusionsszintigramm nachgewiesenen stummen LE gezeigt werden.

3.3 Eigene Untersuchungen des antithrombotischen Effekts von Dextran 60

In der vorliegenden Studie (269) an Patienten der allgemeinen Chirurgie konnte gezeigt werden, daß durch fraktionierte Gabe von insgesamt 1000 ml Dextran 60 eine äußerst effektive Prophylaxe vor TVT erreicht wird. Die beiden untersuchten Gruppen von Patienten sind - ausgenommen die Patienten mit Malignomen, die in Gruppe B signifikant häufiger vertreten sind - durchaus vergleichbar (siehe Ergebnisse S. 17 ff). Aus diesem Grunde ist die mit 4 % stark reduzierte Rate postoperativer TVT in Gruppe B gegenüber einer Rate von 38 % in Gruppe A (22) auf die Wirkung des Dextrans während der ersten 5 postoperativen Tage zurückzuführen.

Die TVT - Inzidenz in Gruppe A (22) entspricht Werten, wie sie GRUBER et al. (92) und KAKKAR (139), sowie SCHAUB et al. (233) bei Patienten der allgemeinen Chirurgie ohne Thromboseprophylaxe angegeben haben. Die intraoperative Infusion von nur 500 ml Dextran 60 bewirkte bei den Patienten der Gruppe A - im Vergleich zu unbehandelten Patienten - keine Senkung des Thromboserisikos. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von JANSEN (125) und HUTTUNEN et al. (123) die bei einmaliger Infusion von 500 ml Dextran 70 eine statistisch signifikante antithrombotische Wirkung feststellten. In beiden Studien wurde die Diagnose TVT nicht mittels RFT, sondern zunächst aufgrund der klinischen Symptome gestellt, dann jedoch durch Phlebographie verifiziert.

Bislang ist keine Studie publiziert worden, in der durch intra- und postoperative Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe die Häufigkeit der mit dem RFT diagnostizierten TVT auf die hier beobachtete niedrige Rate von nur 4 % gesenkt worden wäre. Schon die Vielzahl der bisher in den einzelnen Studien verwendeten Dextran-Dosierungen (Übersicht bei STEINMANN et al. (239) S. 1644) zeigt, daß die Frage wieviel Dextran zur Erzielung des antithrombotischen Effekts notwendig ist, noch nicht beantwortet werden kann.

BERGENTZ (26) meint, daß 1000 ml Dextran intraoperativ effektiver seien, als nur 500 ml Dextran. Unbestritten bleibt jedoch die Tatsache, daß Thromboseprophylaxe mit Dextran intraoperativ begonnen werden muß (26, 88, 256). In den meisten Studien wurden 500 ml Dextran intraoperativ sowie jeden 2. Tag postoperativ weitere 500 ml Dextran infundiert, wodurch im Vergleich zu unbehandelten Patienten eine signifikante Senkung der Thrombosehäufigkeit auf rund 20 % erreicht werden konnte.

Die Ergebnisse der verschiedenen Autoren sind jedoch unterschiedlich:

Die besten Resultate erbrachten Studien, in welchen die Diagnose der TVT mittels Phlebographie durchgeführt wurde (26, 123, 125, 239). GRUBER et al. (94) weisen darauf hin, daß bei Thromboseprophylaxe mit Dextran der RFT als diagnostisches Kriterium der

Phlebographie unterlegen sein kann, da Thromben die unter Einwirkung von Dextran entstehen, leichter lysiert und damit im Phlebogramm nicht mehr nachgewiesen werden können.

Das entscheidende Argument für eine Routineprophylaxe mit Dextran ist, daß die Anzahl tödlicher Lungenembolien in der allgemeinen und orthopädischen Chirurgie durch Dextran hochsignifikant gesenkt wird. Die vorliegende Studie zeigt, daß für eine erfolgreiche Thromboseprophylaxe die Fortführung der Dextraninfusion *n a c h* der Operation unerlässlich ist; zur Erzielung des gewünschten Effekts ist jedoch die tägliche Gabe von nur 100 ml Dextran 60 ausreichend. Zur Verbesserung und Standardisierung der Thromboseprophylaxe mit Dextran müssen, wie von BROWSE (36) und WALKLEY et al. (260) vorgeschlagen, weitere Untersuchungen über die für eine effektive Prophylaxe notwendige minimale Dextrandosis und -serumkonzentration durchgeführt werden.

Die vorliegende Studie zeigt, daß mit der erstmals vorgeschlagenen Dosierung von Dextran 60 während insgesamt 6 Tagen bei allgemeinchirurgischen Patienten eine äußerst effektive Thromboseprophylaxe erzielt wird. Derzeit ist nicht bekannt, ob mit dieser Dosierung bereits der maximale antithrombotische Effekt erreicht wurde. Weitere Untersuchungen müssen in Zukunft zeigen, ob diese ersten Ergebnisse auch an anderen chirurgischen Patienten bestätigt werden können.

4. Mechanismus der Dextranwirkung

4.1 Die Pharmakokinetik verschiedener Dextrane

Dextrane sind Polysaccharide, die durch die Wirkung eines Enzyms von *Bact. Leuconostoc mesenteroides* aus Saccharose unter Abspaltung von Fructose entstehen (85). Rohdextran mit einem Molekulargewicht von mehreren Millionen fällt in Zuckerraffinerien unter der genannten bakteriellen Abspaltung als Nebenprodukt an. GRÖNWALL & INGELMAN (84) erkannten als erste die Möglichkeit, Dextran als Plasmaersatzstoff zu verwenden. Durch partielle Säurehydrolyse und Fraktionierung erhielten sie ein Dextran mit einem mittleren Molekulargewicht ($= \bar{M}_w$) von etwa 75 000, das sie im Jahr 1947 unter dem Namen Macrodex in die Klinik einführten (129).

Die Weiterentwicklung des klinischen Dextran 75 führte zu einer Vielzahl unterschiedlicher Dextranpräparate (Übersicht in GRUBER: Blutersatz (85)). Während heute in den skandinavischen Ländern und den USA Dextran mit einem $\bar{M}_w$ von 40 000 (Dextran 40) und einem $\bar{M}_w$ von 70 000 (Dextran 70) benutzt wird, sind in der BRD Dextran 60 und Dextran 75, sowie Dextran 40 erhältlich. Die physikalisch-chemischen und biologischen Eigenschaften einer Dextranlösung hängen von folgenden Faktoren ab: mittleres Molekulargewicht, Molekulargewichtsverteilung, Konzentration und Molekularstruktur. Letztere kann durch die Art des Bakterienstammes beeinflusst werden. Bei dem heute hauptsächlich benutzten *Leuconostoc*-Stamm NRRL B 512 F liegen über 90 % der Dextranmoleküle in α -1,6-Glykosid-Bindungen vor (11, 152). Solche Dextrane weisen einen geringen Verzweigungsgrad in ihrer Molekularstruktur auf und haben damit günstigere klinische Eigenschaften (87, 114). Das in dieser Studie verwendete Dextran 60 (Macrodex) hat ein mittleres Molekulargewicht von 60 000, wobei 10 % der hochmolekularen Spitzenfraktion größer als 95 000 und 10 % der niedermolekularen Fraktion kleiner als 20 000 sind (11).

Der Großteil einer parenteral zugeführten Dextranmenge wird renal eliminiert, da die Nierenschwelle für Dextran bei einem $\bar{M}_w$ von 50 000 liegt (13). Dextranmoleküle die die glomeruläre Membran

nicht passieren können werden in Leber, Milz und Nieren vorübergehend aufgenommen und mit einer Geschwindigkeit von ca. 70 mg/kg Körpergewicht pro 24 h vollständig zu CO_2 und H_2O abgebaut (85, 212). Der Volumeneffekt einer Dextranlösung ist von Konzentration und Molekulargewicht abhängig (85, 114). Jedes Gramm Dextran bindet intravasal 20 - 25 ml Wasser, wobei die Wasserbindungskapazität relativ unabhängig von der Dextranskonzentration der Lösung ist (85, 114, 258).

Für den kolloidosmotischen Effekt ist jedoch die Dextranskonzentration der Lösung entscheidend: Die stark hyperonkotische 10%ige Dextran 40 Lösung bewirkt bei intravenöser Infusion initial eine stärkere Resorption von Wasser aus dem extravasalen Raum mit daraus resultierender Gewebsdehydratation als die gering hyperonkotische 6%ige Dextran 60/70-Lösung. Die im Mittel kleineren Dextran 40-Moleküle werden schneller renal eliminiert. 1 - 2 h nach der Infusion von 500 ml 10%igem Dextran 40, oder 500 ml 6%igem Dextran 60/70 befinden sich bei beiden Lösungen 25 - 30 g Dextran intravasal, was einer Erhöhung des Plasmavolumens um 500 - 600 ml entspricht. Die Dauer dieser plasmaexpandierenden Wirkung ist von der Molekülgröße abhängig; d.h. für Dextran 60/70 beträgt die Halbwertszeit der Volumenwirkung ca. 6 h, für Dextran 40 wegen der schnelleren renalen Elimination 90 min (13, 114, 145, 191).

4.2 Beeinflussung von Blutviskosität und Rheologie

Durch die Infusion kolloidaler Volumenersatzmittel wird eine Verdünnungsanämie erzeugt, deren Intensität und Dauer vom Volumen und den Eigencharakteristika des infundierten Kolloids abhängen. Für Dextran 60 wurde nachgewiesen, daß weder die O_2 -Affinität des Hämoglobins, noch die O_2 -Kapazität des Blutes beeinträchtigt werden (171, 173, 174). Aufgrund der resultierenden Senkung der Blutviskosität hat die Hämodilution mit Dextran 60 einen Anstieg von Herzminutenvolumen und nutritiver Durchblutung zur Folge. In tierexperimentellen Studien stellten MESSMER und Mitarb. (174) durch direkte Messungen der O_2 -Gewebsversorgung fest, daß die limitierte Hämodilution mit Dextran 60 bis zu einem Hämatokritwert von 20 % n i c h t zu einer Gewebshypoxie führt, da der

Anstieg der Durchblutung die Verminderung der O_2 -Kapazität in diesem Bereich voll zu kompensieren vermag. Unabdingbare Voraussetzung für den adäquaten Anstieg der Kapillardurchblutung stellen jedoch Normovolämie und kardiorespiratorische Kompensationsfähigkeit dar (171, 174).

Nach JANSEN (125) und LEWIS et al. (156) bewirkt die Infusion von Dextran eine homogenere Durchblutung der unteren Extremität. Diese Autoren überprüften innerhalb einer prospektiven Studie über den antithrombotischen Effekt von 500 ml Dextran 40, die Passagezeit von ^{131}J -Hippuran von der Injektionsstelle am Fußrücken bis in die Leiste. Nach der Operation war diese Passagezeit, verglichen mit präoperativen Werten bei unbehandelten Patienten signifikant verkürzt. Bei den mit 500 ml Dextran intraoperativ behandelten Patienten konnte jedoch kein Unterschied zwischen prä- und postoperativen Durchflußzeiten festgestellt werden. Die verkürzte Durchflußzeit bei Kontrollpatienten wird dadurch erklärt, daß das Blut durch wenige "Transportgefäße" mit hoher Strömungsgeschwindigkeit fließt, wogegen die Mehrzahl der kleinen Venen über dem Gesamtquerschnitt der Extremitäten nicht perfundiert werden. Diese Einschränkung des venösen Rückstroms der unteren Extremität kann durch die Infusion von Dextran verhindert werden (81, 125).

Dextran verursacht, vorausgesetzt eine Dosis von 1 - 1,5 g/kg Körpergewicht wird nicht überschritten, keine klinisch relevante Veränderung der Blutgerinnung (51, 85, 100, 191, 201). Die Verringerung der Fibrinogenkonzentration nach Infusion von Dextran 70 oder Dextran 40 kann durch den Verdünnungseffekt erklärt werden (51, 85, 159, 191). Auch die plasmatischen Gerinnungsfaktoren (Faktor I, II, V, IX, X) sanken proportional oder nur gering mehr als auf Grund der Hämodilution erwartet werden konnte. Eine deutliche Ausnahme besteht für die Faktor VIII Aktivität, die nach der Infusion von Dextran stärker reduziert ist, als die Aktivität anderer Gerinnungsfaktoren (31, 51, 191, 258).

Durch in vitro-Studien konnten MUZAFFAR et al. (186) zeigen, daß Dextran nicht nur die Fibrinmonomerpolymerisation beschleunigt, sondern auch die Fibrinstruktur verändert. Die unter der Ein-

wirkung von Dextran entstandenen Fibringerinnsel waren wesentlich weitmaschiger und können daher leichter lysiert werden (175, 248, 261). Kürzlich zeigten DHALL et al. (57), daß die Elastizität und Zugfestigkeit solcher Fibrinfasern verringert ist.

Diese Ergebnisse unterstützen den Befund von BECKER und SCHAMPI (21), wonach bei positivem RFT nach Thromboseprophylaxe mit Dextran 70, 3 Wochen später nur noch 75 % der mittels RFT diagnostizierten Thrombosen im Phlebogramm nachgewiesen werden konnten. Das bedeutet, daß unter der Wirkung von Dextran gebildete Thromben der körpereigenen Fibrinolyse leichter zugänglich sind.

4.3 Beeinflussung von Plättchenadhäsivität und Faktor VIII

Mehrere Autoren (4, 42, 51, 263) haben gezeigt, daß die Plättchenadhäsivität durch die Infusion von Dextran signifikant gesenkt wird. Der maximale Effekt dieser Dextranwirkung wurde 3 - 4 h nach Infusionsende erreicht und hielt für etwa 7 h an. Zwischen dem Blutspiegel von Dextran und der Senkung der Plättchenadhäsivität konnte in diesen Studien keine Korrelation beobachtet werden. ÅBERG et al. (4) stellten erstmals fest, daß dieser Effekt von Dextran nur in vivo beobachtet werden kann.

Die Plättchenfunktion ist unter anderem von der normalen Konzentration und Funktion des Faktors VIII abhängig. Faktor VIII ist ein komplexes Makromolekül mit einem Molekulargewicht von etwa 2 Millionen und unterschiedlichen Eigenschaften, die isoliert gemessen werden können. Faktor VIII kann bestimmt werden als Gerinnungsfaktor, als Antigen, oder als sogenannter Ristocetin-Kofaktor, der die Plättchen in Gegenwart des Antibiotikums Ristocetin aggregiert. Dieser Ristocetin-Kofaktor, auch von-villebrand-Faktor genannt, ist für die normale Plättchenfunktion notwendig (4, 5, 26, 90).

ÅBERG et al. (1 - 6) haben nachgewiesen, daß Dextran vorübergehend die Faktor VIII-Antigenaktivität und den von-villebrand-Faktor senkt, nicht aber die Gerinnungsaktivität des Faktors VIII. Dieser Effekt erreicht 4 h nach der Infusion von 500 ml Dextran

sein Maximum und ist nach 24 h völlig aufgehoben. Die Verminderung der Plättchenadhäsivität nach Infusion von Dextran ist somit als Folge einer reversiblen Änderung der Struktur und Funktion des Faktor VIII zu erklären. ÅBERG et al. (1) zeigten zusätzlich, daß die Variation der Infusionszeit von 500 ml Dextran zwischen 15 min und 2 h den spezifischen antithrombotischen Effekt von Dextran nicht beeinflußt.

4.4 Dextraninduzierte anaphylaktoide Reaktionen

Obwohl in der vorliegenden Studie keine Nebenwirkungen festgestellt werden konnten, muß als Nachteil einer Thromboseprophylaxe mit Dextran das seltene Auftreten anaphylaktoider Nebenwirkungen genannt werden (77, 159, 161). RING und MESSMER (209) haben in einer prospektiven Studie die Unverträglichkeitserscheinungen verschiedener kolloidaler Volumenersatzmittel untersucht:

Die klinische Symptomatik erstreckte sich von leichten Hautreaktionen, wie Urtikaria oder Flush (Schweregrad I) über meßbare nicht lebensbedrohliche kardiovaskuläre, gastrointestinale, bzw. respiratorische Störungen wie Tachykardie, Blutdruckabfall, Übelkeit, Erbrechen oder Dyspnoe (Schweregrad II) bis zum Schock bzw. lebensbedrohlichen Spasmus der glatten Muskulatur (Schweregrad III) und zum Herz- und/oder Atemstillstand (Schweregrad IV). Die Autoren ziehen aus den Ergebnissen dieser Studie folgende Schlüsse:

1. Alle verfügbaren kolloidalen Volumenersatzmittel können anaphylaktoide Reaktionen auslösen, die verglichen mit anderen Medikamenten - z.B. zeigt Penicillin eine Nebenwirkungsrate von 1 - 5 % - selten auftreten, aber tödlich verlaufen können. So gar Humanalbumin kann lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen verursachen.

2. Die Inzidenz der durch Kolloide ausgelösten anaphylaktoiden Reaktionen hat in den letzten Jahren nicht zugenommen. Dieser Schluß basiert auf retrospektiven Berichten in der Literatur. Eine detaillierte Literaturübersicht hinsichtlich der Kolloidunverträglichkeit wurde kürzlich publiziert (211). Die Anzahl der

Inkompatibilitätsreaktionen von Dextran im Jahr 1975 belief sich auf 0,003 % und lag damit in der gleichen Größenordnung, wie 1970 von BAUER et al. (19) angegeben (0,007 %).

3. Die Ergebnisse dieser prospektiven Studie unterstützen nicht den Standpunkt, daß bei Infusion von Gelatine-, Stärke- oder Proteinlösungen keine ernststen Nebenwirkungen (Schweregrad III - IV) beobachtet werden. Die Studie von RING und MESSMER (208) erlaubt erstmals einen objektiven Vergleich der spezifischen Risiken verschiedener kolloidaler Lösungen.

4. Ob Dextran 60/75 häufiger anaphylaktoide Reaktionen verursacht als Dextran 40 kann nicht klar beantwortet werden, da viele Patienten (vor allem in der Inneren Medizin und Neurologie) fortlaufend Dextran 40-Infusionen während ihres Krankenhausaufenthaltes erhalten. Die Inzidenz der Nebenwirkungen wurde jedoch aus der Gesamtzahl der infundierten Einheiten berechnet und nicht auf der Basis der Infusionseinheiten die pro Patient gegeben wurden. In der Studie von RING und MESSMER waren anaphylaktoide Nebenwirkungen nach Dextran 60/75-Infusionen signifikant häufiger, als nach Dextran 40-Infusionen (209, 210).

Für den Pathomechanismus dextraninduzierter anaphylaktoider Reaktionen werden derzeit folgende Möglichkeiten diskutiert: HEDIN und RICHTER (109) fanden in den Dextranlösungen verschiedener Hersteller Spuren von immunogen wirksamen Substanzen. Diese konnten durch einen immunchemischen Kontrolltest reduziert werden. Ob dadurch Dextran Nebenwirkungen verringert werden, kann nicht beantwortet werden, da dieser Test erst kürzlich eingeführt wurde.

Die klassische allergische Reaktion über Antikörper der Klasse IgE ist bei dextraninduzierten anaphylaktoiden Reaktionen extrem selten (208). Jedoch zeigten HEDIN, RICHTER und RING (109, 110), daß zirkulierende dextranreaktive Antikörper hauptsächlich der Klasse IgG und IgM, bei bis zu 70 % gesunder Personen vorkommen. Die überwiegende Mehrheit von Probanden mit hohem dextranreaktiven Antikörpertiter zeigten nach der Infusion von Dextran keine anaphylaktoide Reaktion. Intrakutantests sind daher für den Nach-

weis der Dextranunverträglichkeit von geringem Wert (109, 210). Andererseits zeigten HEDIN et al. (110), daß 11 Patienten mit lebensbedrohlichen Dextrannebenwirkungen (Schweregrad III - IV), vor der Infusion von Dextran signifikant erhöhte dextranreaktive Antikörpertiter aufwiesen. Die Autoren diskutieren deshalb zwei verschiedene Auslösemechanismen:

1. Leichte Nebenwirkungen (Schweregrad I) bei der Dextraninfusion entstehen durch direkte, dextraninduzierte Freisetzung vasoaktiver Substanzen.
2. Bei schweren dextraninduzierten anaphylaktoiden Reaktionen setzen spezifische Immunkomplexe in Verbindung mit zusätzlichen noch unbekannten Faktoren vasoaktive Mediatoren frei.

Unabhängig von der klassischen Komplementaktivierung durch Antikörper der Klasse IgG und IgM, könnte Dextran ähnlich wie die Endotoxine das Komplementsystem im sogenannten "Nebenschluß" direkt aktivieren (208, 210). Desweiteren wäre denkbar, daß Enzymdefekte, z.B. eine erniedrigte Konzentration des im Serum vorhandenen Anaphylatoxininaktivators die Komplementaktivierung verstärken und so zu einer anaphylaktoiden Reaktion beitragen.

Für die Bewertung dieser immunologischen Testergebnisse ist jedoch entscheidend, daß im Verlauf einer Antigen-Antikörperreaktion alle vorhandenen Antikörper abgebunden werden können und sich so der Nachweisbarkeit entziehen. Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, daß einige Patienten eine 2. Dextraninfusion kurze Zeit nach der Unverträglichkeit reaktionslos tolerierten (210).

Bei der Therapie dieser Dextrannebenwirkungen erscheint die Gabe von Antihistaminika, aufgrund der dargestellten Pathomechanismen nur bei Schweregrad I sinnvoll. Für wache Patienten ist das Risiko deutlich höher als für anästhesierte Patienten, deshalb sollte die Erstinfusion von Dextran bevorzugt nach Einleitung der Narkose erfolgen. Die sorgfältige Beobachtung des Patienten bei Infusionsbeginn ist unerlässlich, da gerade die heftigsten Unverträglichkeitsreaktionen nach Applikation ganz geringer Dextranmengen auftreten (117, 210). Bei lebensbedrohlichen Zwischenfällen

len (Grad III - IV) hat sich folgendes therapeutisches Vorgehen bewährt: Sofortiger Stop der Dextraninfusion und Wechsel des Infusionssets; hohe Dosen von Kortikosteroiden (0,1 - 2 g Prednisolon i.v.), gleichzeitig Volumenzufuhr mit anderen Volumenersatzmitteln; wenn nötig Sauerstoffzufuhr und Adrenalin tropf (0,1 - 0,5 ml Adrenalin 1 : 1000). Bei Herz oder Atemstillstand kann nur die sofortige Reanimation lebensrettend sein. Nur sofortiges Erkennen des Zwischenfalls und eine gezielte Therapie können bleibende Schäden verhindern (209 - 211).

Angeichts des sehr seltenen Auftretens dextraninduzierter anaphylaktoider Reaktionen ist die klinische Anwendung von Dextran sicher gerechtfertigt (117, 209). Dextraninfusionen haben sich sowohl in der Therapie von Hypovolämie und Mikrozirkulationsstörungen (85, 219) als auch zur Prophylaxe der thromboembolischen Komplikationen bewährt.

In der hier vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, daß mit niedrig dosiertem Dextran 60 die bislang effektivste Thromboseprophylaxe erzielt wird. Auf Grund des geringen Volumens bestehen gegen dieses Prophylaxeschema auch bei alten Patienten wenig Kontraindikationen (85, 89, 269).

E ZUSAMMENFASSUNG

In einer prospektiven, randomisierten Studie an Patienten der allgemeinen Chirurgie wurde die antithrombotische Wirkung von Dextran 60 (Macrodex) geprüft. Alle Patienten wurden zur Diagnose tiefer Venenthrombosen mit dem ^{125}J -Radiofibrinogentest (RFT) überwacht.

42 Patienten erhielten 500 ml Dextran 60 intraoperativ (Gruppe A)
 49 Patienten erhielten z u s ä t z l i c h 100 ml Dextran 60
 vom 1. - 5. postoperativen Tag (Gruppe B).

Der ^{125}J -Radiofibrinogentest ergab bei 16 Patienten (38 %) der Gruppe A, jedoch bei nur 2 Patienten der Gruppe B ein positives Ergebnis im Sinne einer tiefen Venenthrombose (TVT). Dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,0005$).

Durch diese Studie konnte gezeigt werden, daß die Thromboseinzidenz durch alleinige Infusion von 500 ml Dextran 60 während der Operation nicht gesenkt werden kann. Die Thromboseprophylaxe mit Dextran muß intraoperativ begonnen werden, die Weiterführung der Dextranprophylaxe nach der Operation ist jedoch unbedingt erforderlich. Allerdings genügen zur Erzielung des antithrombotischen Effekts schon täglich 100 ml Dextran 60 vom 1. - 5. postoperativen Tag.

In der Studie wurde das Auftreten tödlicher Lungenembolien (LE) nicht erfaßt. Durch verschiedene Publikationen ist jedoch bekannt, daß die Inzidenz von LE durch Thromboseprophylaxe mit Dextran sehr effektiv gesenkt wird.

Während dieser Studie wurden weder dextraninduzierte anaphylaktoide Reaktionen noch Blutungskomplikationen festgestellt.

Bisher ist keine Studie publiziert worden, die durch physikalische oder medikamentöse Thromboseprophylaxe eine ähnlich niedrige Inzidenz der mit dem RFT nachgewiesenen postoperativen TVT aufzeigen konnte.

Bis lang ist noch nicht bekannt, ob durch die in dieser Studie erstmals vorgenommene Fraktionierung von 1000 ml Dextran 60 über 6 Tage bereits der optimale antithrombotische Effekt erreicht wurde.

Ohne Zweifel ist jedoch diese Form der Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem Dextran e i n e effektive Möglichkeit der Prophylaxe vor tiefen Venenthrombosen.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Åberg M., Arfors K.-E., Bergentz S.-E.:
Effect of dextran on factor VIII and thrombus stability in humans. Significance of varying infusion rates
Acta Chir Scand 143: 417, 1977
- (2) Åberg M., Bergentz S.-E., Hedner U.:
The effect of dextran on the lysability of ex vivo thrombi
Ann Surg 181: 342, 1975
- (3) Åberg M., Bergentz S.-E., Hedner U.:
Effect of dextran and induced thrombocytopenia on the lysability of ex vivo thrombi in dogs
Acta Chir Scand 143: 91, 1977
- (4) Åberg M., Hedner U., Bergentz S.-E.:
Effect of dextran on factor VIII (Antihemophilic factor) and platelet function
Ann Surg (in press)
- (5) Åberg M., Hedner U., Bergentz S.-E.:
Effect of dextran on factor VIII and platelet function in von Willebrand's disease
Thromb Res (in press)
- (6) Åberg M., Rausing A.:
The effect of dextran on the structure of ex vivo thrombi (subm. for publ.)
- (7) Ahlbäck S., Bygdeman S., Watz R.:
The value of venous plethysmographie in the diagnosis of venous thrombosis and for evaluation of therapeutic results in: New Trends in Venous Diseases. Ed.: Kappert A., Hans Huber Publishers, Bern 1977, p 54
- (8) Albrechtson U., Olson C.-G.
Thrombotic side effects of lower limb phlebography
Lancet 1: 723, 1976

- (9) Altdorfer R., Duckert F., Fridrich R., Gruber U.F.:
Postoperative Thromboseprophylaxe in der Chirurgie
Aktuelle Chir 10: 293, 1975
- (10) Amris A., Amris C.J.:
Turnover and distribution of ^{131}I -iodine-labelled human
fibrinogen
Thrombos Diathes Haemorrh 11: 404, 1964
- (11) Appel W.:
Chemie and Biochemie klinischer Dextrane
in: Macrodex 6 %, Rheomacrodex 10 %. Hrsg.: Knoll AG
Ludwigshafen 1969, S. 7
- (12) Appleberg M.:
The value of the postoperative temperature chart as an
aid to the diagnosis of deep vein thrombosis
S Afr Med J 50: 2149, 1976
- (13) Arturson G., Wallenius G.:
The renal clearance of dextran of different molecular
sizes in normal humans
Scand J Clin Lab Invest 1: 81, 1964
- (14) Atkins P., Hawkins L.A.:
Detection of venous thrombosis in the legs
Lancet 2: 1217, 1965
- (15) Atkins P., Hawkins L.A.:
The diagnosis of deep vein thrombosis in the legs using
 ^{125}I -fibrinogen
Br J Surg 55: 825, 1968
- (16) Barnes R.W., Hokanson D.E., Wu K.K., Hoak J.C.:
Detection of deep vein thrombosis with an automatic elec-
trically calibrated strain gauge plethysmograph
Surgery 82: 219, 1977
- (17) Barnes R.W., Kinkead L.R., Wu K.K., Hoak J.C.:
Venous thrombosis in suspected pulmonary embolism:
Incidence detectable by Doppler ultrasound
Thrombos Haemostas (Stuttgart) 36: 150, 1976

- (18) Barnes R.W., Wu K.K., Hoak J.C.:
Fallibility of the clinical diagnosis of venous thrombosis
J Amer Med Ass 234: 605, 1975
- (19) Bauer A., Östling G.:
Dextran-induced anaphylactoid reactions in connection with
surgery
Acta Anaesth Scand Suppl 37: 182, 1970
- (20) Bauer G.:
A venographic study on thrombo-embolic problems
Acta Chir Scand Suppl 61: 5, 1940
- (21) Becker J., Schampi B.:
The incidence of postoperative venous thrombosis of the
legs. A comparative study on the prophylactic effect of
dextran 70 and electrical calf-muscle stimulation
Acta Chir Scand 139: 357, 1973
- (22) Beer H.P.:
Intraoperative Thromboseprophylaxe mit 500 ml Dextran 60
Inaugural - Dissertation
Ludwig Maximilian Universität München, 1979
- (23) Benedict K.T., Wheeler H.B., Patwardhan N.A.:
Impedance plethysmography: Correlation with contrast
venography
Radiology 125: 695, 1977
- (24) Beneke G., Paulini K.:
Häufigkeit von Venenthrombosen
in: Lokalisierende Faktoren für Arterien- und Venenver-
schlüsse, (Hrsg.) Rotter W., Kief H., Gross D., Schattauer
Verlag, Stuttgart, 1970, S. 76
- (25) Berberich J., Hirsch S.,
Die röntgenographische Darstellung der Arterien und Venen
am lebenden Menschen
Klin Wschr 2: 2226, 1923

- (26) Bergentz S.-E.:
Dextranprophylaxis in venous thromboembolism
in: Venous problems in surgery. Eds.: Bergan J.J., Yao J.S.T.,
Year Book Publishers, Chicago (USA), 1977, p 128
- (27) Bergqvist E., Bergqvist D., Bronge A., Dahlgren S.,
Hallböök T.:
Diagnosis of venous thrombosis in the lower limbs - a com-
parative study between ¹²⁵I-fibrinogentest, strain gauge
plethysmography and phlebography
Uppsala J Med Sci 78: 191, 1973
- (28) Bergqvist D., Dahlgren S., Efsing H.O., Hallböök T.:
Thermographic diagnosis of deep vein thrombosis
Br Med J 1: 648, 1975
- (29) Bergqvist D., Efsing H.O., Hallböök T.:
Thermography - a noninvasive method for diagnosis of deep
venous thrombosis
Arch Surg 112: 600, 1977
- (30) Bergvall U., Hjelmstedt A.:
Recanalisation of deep venous thrombosis of the lower leg
and thigh
Acta Chir Scand 134: 219, 1968
- (31) Berliner A.D., Lackner H.:
Haemorrhagic diathesis after prolonged infusion of low
molecular weight dextran
Am J Med Sci 263: 397, 1972
- (32) Bernhard M., Gruber U.F.:
Wert der elektrischen Stimulation der Waden zur Verhütung
postoperativer tiefer Venenthrombosen in der allgemeinen
Chirurgie
Med Welt 27: 1255, 1976
- (33) Bertelsen S.:
New aspects in pulmonary embolism
Acta Chir Scand 137: 415, 1971

- (34) Bockslaff H., Barthels M., Stolle E., Trentz O.,
Wuppermann T., Zech G.:
Frühdiagnose von Beinvenenthrombosen mit dem Radiofibrinogen-
test bei Patienten mit alloplastischem Hüftgelenkersatz
Münch Med Wschr 116: 1397, 1974
- (35) Bõsnjaković V.B., Janković B.D., Horvat J., Čvoric J.:
Radiolabelled anti-human fibrin antibody: a new thrombus-
detecting agent
Lancet 1: 452, 1977
- (36) Browse N.L.:
Personal views on published facts. What should I do about
deep vein thrombosis and pulmonary embolism
Ann R Coll Surg Engl 59: 138, 1977
- (37) Browse N.L., Clemenson G., Groft D.N.:
Fibrinogen-detectable thrombosis in the legs and pulmonary
embolism
Br Med J 1: 603, 1974
- (38) Browse N.L., Gray L., Morland M.:
Changes in the blood fibrinolytic activity after surgery
(the effect of deep vein thrombosis and malignant disease)
Br J Surg 64: 23, 1977
- (39) Butler M.J., Matthews F., Irwing M.H.:
The incidence of post-operative deep vein thrombosis after
splenectomy
Clin Oncol 3: 51, 1977
- (40) Buttermann G.:
Untersuchungen zur medikamentösen Prophylaxe postoperativer
Thrombosen und Embolien
Habilschrift, Techn. Univ. München 1976
- (41) Buttermann G., Theisinger W., Weidenbach A., Hartung R.,
Welzel D., Pabst H.W.:
Quantitative Bewertung der postoperativen Thromboembolie-
prophylaxe
Med Klin 72: 1624, 1977

- (42) Bygdeman S.:
Prevention and therapy of thromboembolic complications
with dextran
Progr Surg 7: 114, 1969
- (43) Byström L.G., Larsson T., Lundell L., Abom P.-E.:
The value of thermography and the determination of fibrin-
fibrinogen degradation products in the diagnosis of deep
venous thrombosis
Acta Med Scand 202: 319, 1977
- (44) Caretta R.F., De Nardo S.J., De Nardo G.L., Jansholt A.-L.,
Rose A.W.:
Early diagnosis of venous thrombosis using ^{125}I -fibrinogen
J Nucl Med 18: 5, 1977
- (45) Carter A.E., Eban R.:
The prevention of postoperative deep venous thrombosis
with dextran 70
Brit J Surg 60: 681, 1973
- (46) Charkes N.D., Dugan M.A., Malmud L.S., Stern H.,
Anderson H., Kozan J., Maguire R.:
Labelled leucocytes in thrombi
Lancet 2: 600, 1974
- (47) Chudáček Z.:
Thermographie bei der tiefen Beinvenenthrombose
Münch Med Wschr 116: 1405, 1974
- (48) Cooke E.D., Pilcher M.F.:
Thermography in diagnosis of deep venous thrombosis
Br Med J 2: 523, 1973
- (49) Coon W.W., Collier F.A.:
Clinicopathologic correlation in thromboembolism
Surg Gynecol Obstet 109: 250, 1959
- (50) Cristal N., Stern J., Ronen M., Silverman C., Winston H.,
Bartov E.:
Identifying patients at risk for thromboembolism
J Amer Med Ass 236: 2755, 1976

- (51) Cronberg S., Robertson B., Nilsson I.M., Nilhen J.-E.:
Suppressive effect of dextran on platelet adhesivness
Thrombos Diathes Haemorrh 16: 384, 1966
- (52) Dahlgrün H.:
Anwendbarkeit des Radiojod-Fibrinogen-Tests in der Früh-
diagnose von Beinvenenthrombosen
Roentgen-Bl 29: 174, 1976
- (53) Day T.K., Fish P.J., Kakkar V.V.:
Detection of deep vein thrombosis by Doppler angiography
Br Med J 1: 618, 1976
- (54) Denecke K.:
Der Plantarschmerz als Frühsymptom des Unterschenkels
Münch Med Wschr 76: 1912, 1929
- (55) De Weese J.A., Rogoff S.M.:
Clinical uses of functional ascending phlebography of
the lower extremity
Angiology 9: 268, 1958
- (56) De Weese J.A., Rogoff S.M.:
Phlebographic patterns of acute deep venous thrombosis
of the leg
Surgery 53: 99, 1963
- (57) Dhall T.Z., Bryce W.A.J., Dhall D.P.:
Effects of dextran on the molecular structure an tensile
behaviour of human fibrin
Thrombos Haemostas 35: 737, 1976
- (58) Dooouss T.W.:
The clinical significance of venous thrombosis of the calf
Br J Surg 63: 377, 1976
- (59) Dos Santos J.C.:
La phlebographie directe: conception, technique, premiers
resultats
J Int Chir 6: 625, 1938

- (60) Dugan M.A., Kozar J.J., Gause G., Charkes N.D.:
Localization of deep vein thrombosis using radioactive streptokinase
J Nucl Med 14: 233, 1973
- (61) Egli A., Gruber U.F.:
Wert der intermittierenden pneumatischen Kompression der Waden zur Verhütung postoperativer tiefer Venenthrombosen
Schweiz Med Wschr 106: 1268, 1976
- (62) Elsner-Mackey P.:
Zur Wirkung von Macrodex auf die postoperative Thromboemboliefrequenz
Wien Med Wschr 119: 149, 1969
- (63) Ennis J.T., Elmes R.J.:
Radionuclide venography in the diagnosis of deep-vein thrombosis
Radiology 125: 441, 1977
- (64) Evans D.S.:
The early diagnosis of thromboembolism by ultrasound
Ann R Coll Surg Engl 49: 225, 1971
- (65) Evarts C.M., Feil E.I.:
Prevention of thromboembolic disease after elective surgery of the hip
J Bone JT Surg 53: 1271, 1971
- (66) Fey K.H., Herzfeld U., Saggau W., Oehlschläger M.:
Postoperative Thromboseprophylaxe durch Tonisierung des kaudalen Venensystems
Med Klin 70: 1553, 1975
- (67) Flanc C., Kakkar V.V., Clarke M.B.:
The detection of venous thrombosis of the legs using ^{125}I -labelled fibrinogen
Br J Surg 55: 742, 1968

- (68) Fletcher A.P., Alkjaersig N.K.:
Blood hypercoagulability, intravascular coagulation and
thrombosis: new diagnostic concepts
Thrombos Diathes Haemorrh 45: 389, 1971
- (69) Fletcher A.P., Alkjaersig N.K., O'Brien J.R., Tulevski V.:
Fibrinogen catabolism in the surgically treated patient
an in those with postoperative venous thrombosis. Corre-
lation of plasma fibrinogen chromatographic findings with
¹²⁵I-labelled fibrinogen findings
J Lab Clin Med 89: 1349, 1977
- (70) Flute P.T.:
Thromboembolic disease
Clin Haematol 6: 731, 1977
- (71) Forsberg K., Törnngren S.:
Deep venous thrombosis and multiple regression analysis of
the influence from various clinical factors on the fibrino-
gen half-life in surgical patients using ¹²⁵I-fibrinogen
Thromb Res 10: 235, 1977
- (72) Fossard D.P., Kakkar V.V., Corrigan T.P., Strachnan C.J.L.:
The origin of deep vein thrombosis - a phlebographic study
Br J Surg 61: 332, 1974
- (73) Fowler E.F., Evanston I., Bollinger J.A.:
Pulmonary embolism: a clinical study of ninety-seven cases
Surgery 36: 650, 1954
- (74) Fridrich R.:
Der Radiofibrinogentest bei Venenthrombosen
Hippokrates 44: 459, 1973
- (75) Fridrich R., Schmitt H.E.:
Zur Diagnose von Venenthrombosen mit nuklearmedizinischen
Verfahren
Med Welt 26: 1960, 1975
- (76) Frisbie J.H., O'Connell D.J., Tow D.E., Sasahara A.E.,
Belko J.S.:
Autologous radioiodinated fibrinogen, simplified
J Nucl Med 16: 393, 1975

- (77) Furhoff A.K.:
Anaphylactoid reaction to dextran. A report of 133 cases
Acta Anaesth Scand 21: 161, 1977
- (78) Gallus A.S., Hirsh J.:
Prevention of venous thromboembolism
Semin Thromb Haemost 2: 232, 1976
- (79) Gallus A.S., Hirsh J.:
Treatment of venous thromboembolic disease
Semin Thromb Haemost 2: 291, 1976
- (80) Gallus A.S., Hirsh J., Hull R., van Alken W.G.:
Diagnosis of venous thromboembolism
Semin Thromb Haemost 2: 203, 1976
- (81) Gelin L.E., Jansen H.:
Moderate preoperative hemodilution. Mortality and throm-
bosis formation in general surgery
Bibl Haematol 41: 239, 1975
- (82) Genton E., Gent M., Hirsh J., Harker L.A.:
Platelet inhibiting drugs in thromboembolic disease
New Engl J Med 293: 1174, 1975
- (83) Gothlin J., Hallböök T.:
Skin necrosis following extravasal injection of contrast
medium at phlebography
Radiology 11: 161, 1971
- (84) Grönwall A., Ingelman B.:
Untersuchungen über Dextran und sein Verhalten bei
parenteraler Zufuhr
Acta Physiol Scand 7: 97, 1944
- (85) Gruber U.F.:
Blutersatz
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1968
- (86) Gruber U.F.:
Klinische Diagnostik thromboembolischer Komplikationen
Langenbecks Arch Chir 345: 331, 1977

- (87) Gruber U.F.:
Pharmacocinetique du dextran
Anesth Anal Réan 33: 505, 1976
- (88) Gruber U.F.:
Prevention of thromboembolic complications. The problem
and alternatives
in: Dextran - 30 Years. Ed.: Lewis D.H.; Almqvist & Wiksell,
Stockholm 1977, p 55
- (89) Gruber U.F.:
Thromboseprophylaxe in der Chirurgie
Ther Umschau 34: 356, 1977
- (90) Gruber U.F.:
Wirkungsmechanismen der Dextranprophylaxe
Ther Umschau 34: 338, 1977
- (91) Gruber U.F., Buser P., Frick J., Loosli J., Matt E.,
Segesser D.:
Sulfinpyranzone and postoperative deep vein thrombosis
Eur Surg Res 9: 303, 1977
- (92) Gruber U.F., Duckert F., Fridrich R., Torhorst J., Rem J.:
Prevention of postoperative thromboembolism by dextran 40,
low doses of heparin or xantinol-nicotinate
Lancet 1: 207, 1977
- (93) Gruber U.F., Schnyder M., von Aarburg R.:
Thromboembolische Komplikationen in der Chirurgie des
Bewegungsapparates
Orthopädie 6: 186, 1977
- (94) Gruber U.F., Sturm V., Rem J., Schaub N., Rittmann W.W.:
The present state of prevention of postoperative
thromboembolic complications
Bibl Haematol 41: 98, 1975
- (95) Grüntzig A., Bollinger A., Zehender O.:
Möglichkeiten und Grenzen der qualitativen Venen-Diagnostik
mit Doppler-Ultraschall. (Ergebnisse einer Blindstudie)
Klin Wschr 49: 245, 1971

- (96) Gurewich V., Hutchinson E.:
Detection of intravascular coagulation by serial dilution
protamin sulfate
Ann Int Med 75: 585, 1973

- (97) Haeger K.:
Problems of acute deep vein thrombosis
1. The interpretation of signs and symptoms
Angiology 20: 219, 1969

- (98) Hallböök T., Ling L.:
Plethysmography in the diagnosis of acute deep venous
thrombosis
Vasa 3: 236, 1974

- (99) Hampson W.G.J., Harris F.C., Lucas K.H., Roberts P.H.,
McCall I.W., Jackson P.C., Powell N.L., Staddon G.E.:
Failure of low-dose heparin to prevent deep-vein thrombosis
after hip-replacement arthroplasty
Lancet 2: 795, 1974

- (100) Harke H., Thoenies R., Margraf J., Momsen W.:
Der Einfluß verschiedener Plasmaersatzmittel auf Gerinnungs-
system und Thrombozytenfunktion während und nach operati-
ven Eingriffen.
Anästhesist 25: 366, 1976

- (101) Harris W.H., Athanasoulis C., Waltman A.C., Salzman E.W.:
Cuff-impedance plethysmography and ^{125}I -fibrinogen
scanning versus roentgenographic phlebography for diagnosis
of thrombophlebitis following hip surgery
J Bone Jt Surg 58: 939, 1976

- (102) Harris W.H., Salzman E.W., Athanasoulis C., Waltman A.C.,
Baum S., DeSanctis R.W.:
Comparison of warfarin, low-molecular-weight dextran,
aspirin and subcutaneous heparin in prevention of venous
thromboembolism following total hip replacement
J Bone Jt Surg 56: 1552, 1974

- (103) Harwig J.F., Harwig S.S.L., Eichling J.O., Coleman R.E., Welch M.J.:
 ^{123}I -labelled soluble fibrin: preparation and comparison with other thrombus imaging agents
 Int J Appl Radiat Isot 28: 157, 1976
- (104) Harwig S.S.L., Harwig J.F., Sherman L.A., Coleman R.E., Welch M.J.:
 Radioiodinated Plasminogen: an imaging agent for pre-existing thrombi
 J Nucl Med 18; 42, 1977
- (105) Harwig J.F., Welch M.J., Coleman R.E.:
 Preparation and use of ^{123}I -labelled highly iodinated fibrinogen for imaging deep vein thrombi
 J Nucl Med 17: 397, 1976
- (106) Havig Ö.:
 Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. An autopsy study with multiple regression analysis of possible risk factors
 Acta Chir Scand Suppl: 478, 1977
- (107) Hawker R.J., Hawker L.M., Wilkinson G.A.L., Hamer J.D.:
 Fate of ^{125}I -labelled fibrinogen
 Lancet 2: 1099, 1975
- (108) Hawker R.J., Hawker L.M., Wilkinson G.A.L., Strachnan C.J.L.:
 Proceedings: ^{125}I -labelled autologous fibrinogen for deep vein thrombosis detection and metabolic studies
 Br J Surg 63: 156, 1976
- (109) Hedin H., Richter W.:
 Potential pathomechanisms of dextran-induced anaphylactoid reactions in man
 in: Dextran-30 Years. Ed.: Lewis D.H. Almqvist & Wiksell, Stockholm 1977, p 9
- (110) Hedin H., Richter W., Ring J.:
 Dextran-induced anaphylactoid reactions in man. Role of dextran-reactive antibodies
 Int Archs Allergy Appl Immun 52: 145, 1976

- (111) Henderson H.P., Cooke E.D., Bowcock S.A., Hackett M.E.J.:
After-exercise thermography for predicting postoperative
deep vein thrombosis
Br Med J 1: 1020, 1978
- (112) Henkin R.E., Yao J.S.T., Quinn J.E.:
Radionuclide venography in lower extremity venous disease
J Nucl Med 15: 171, 1974
- (113) Hermann R.-E., Davis J.H., Holden W.D.:
Pulmonary embolism: A clinical and pathologic study with
emphasis on the effect of prophylactic therapy with
anticoagulants
Am J Surg 102: 19, 1961
- (114) Hint H.:
Vor- und Nachteile der Infusionstherapie mit kolloidalen
Lösungen: Theoretische und experimentelle Grundlagen
Infusionstherapie 1: 32, 1973
- (115) Hirsh J., Gallus A.S.:
¹²⁵I-labelled fibrinogen scanning
J Amer Med Ass 233: 970, 1975
- (116) Hobbs J.T., Davies J.W.:
Detection of venous thrombosis with ¹³¹I-labelled fibrinogen
Lancet 2: 134, 1960
- (117) Hohl M., Luscher K.P., Gruber U.F.:
Nebenwirkungen bei perioperativer Thromboembolieprophylaxe
Gynäkologe 11: 45, 1978
- (118) Homans J.:
Varieties of thrombophlebitis in limbs
Am J Surg 44: 3, 1939
- (119) Hongler Th., Schmitt H.E., Fridrich R., Duckert F.,
Gruber U.F.:
Das Verhalten intraoperativ entstandener tiefer Venenthrom-
bosen beurteilt anhand wiederholter Phlebographien
Klin Wschr 54: 521, 1976

- (120) Hubens A., Peeters R.:
The care for more active prevention of deep vein thrombosis after major surgery
Acta Chir Belg 75: 402, 1976
- (121) Hull R., Hirsh J., Sackett D.L., Powers P., Turpie A.G.G., Walker J.:
Combined use of leg scanning and impedance plethysmography in suspected vein thrombosis
N Engl J Med 296: 1497, 1977
- (122) Hutter O., Duckert F., Fridrich R., Gruber U.F.:
Dextran 40 zur Prophylaxe tiefer Venenthrombosen in der Chirurgie
Dtsch Med Wschr 101: 1834, 1976
- (123) Huttunen H.J., Mattila M.A.K., Hakaletho J., Kettunen K., Rehnberg V., Babinsky M.:
Single infusion of dextran 70 in the prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis
Ann Chir Gynaec Fenn 60: 119, 1971
- (124) Huttunen H.J., Mattila M.A.K., Alhava E.M., Kettunen K., Karjalainen P., Poikolainen P., Huttunen K.:
Peroperative infusion of dextran 70 and dextran 40 in the prevention of postoperative deep venous thrombosis as confirmed by the ^{125}I -labelled fibrinogen uptake method
Ann Chir Gynaec Fenn 66: 79, 1977
- (125) Jansen H.:
Postoperative prevention of thromboembolism and its prevention with 500 ml dextran given during the operation
Acta Chir Scand Suppl: 427, 1972
- (126) Jaques P.F., Richey W.A., Ely C.A., Johnson G.:
Doppler ultrasonic screening prior to venography for deep vein thrombosis
Am J Roentgenol 129: 451, 1977

- (127) Jarosch-von Schweder W., Wuppermann Th., Rienhoff O., Mellmann J.:
Early diagnosis of deep vein thrombosis by means of clinical signs and phlebography
in: New Trends in Venous Disease. Ed.: Kappert A., Hans Huber Publishers, Bern 1977, p 45
- (128) Jeyasingh K., Maurer B., Rosengarten D.S., Verma T.R.:
Decline in blood activity of ^{125}I -fibrinogen in venous thrombosis
Lancet 2: 294, 1970
- (129) Ingelman B.:
Enzymatischer Abbau des Dextrans
Acta Chem Scand 2: 803, 1948
- (130) Johnson W.C., Patten D.H., Widrich W.C., Nabseth D.C.:
Technetium 99^{m} isotope venography
Am J Surg 127: 424, 1974
- (131) Johnston K.W., Kakkar V.V.:
Plethysmographic diagnosis of deep venous thrombosis
Surg Gynecol Obstet 139: 41, 1974
- (132) Jones D.R.B., Webber A., Prescott R.J., Allan N.C., Ruckley C.V.:
Fibrin-fibrinogen degradation products (F.D.P.) in thrombo-embolism and other diseases
Vasa 5: 332, 1976
- (133) Jorns U.:
Die Häufigkeit und die möglichen Einflußfaktoren der massiven Lungenembolie
Inaugural-Dissertation, Univ. Frankfurt a.M. 1972
- (134) Jung W., Fridrich R., Duckert F., Gruber U.F.:
Der Radiofibrinogentest zur Diagnose frischer Venenthrombosen
Schweiz Med Wschr 105: 391, 1975

- (135) Kakkar V.V.:
Fibrinogen uptake tests for detection of deep vein thrombosis - a review of current practice
Semin Nucl Med 7: 245, 1977
- (136) Kakkar V.V.:
Deep vein thrombosis detection and prevention
Circulation 51: 8, 1975
- (137) Kakkar V.V.:
Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism
Triangle 16: 1, 1977
- (138) Kakkar V.V.:
The ^{125}I -labelled fibrinogen test for the detection of deep vein thrombosis
Nucl Med Suppl 13: 211, 1974
- (139) Kakkar V.V., Corrigan T.P., Fossard D.P.:
Prevention of fatal postoperative thromboembolism by low doses of heparin (a multicentral trial)
Lancet 1: 45, 1975
- (140) Kakkar V.V., Nicolaides A.N., Renney J.T.G., Friend J.R.:
 ^{125}I -labelled fibrinogen test adapted for routine screening for deep vein thrombosis
Lancet 1: 540, 1970
- (141) Kalamchi A., Mahoney L.J.:
Use of thermography for the early diagnosis of deep venous thrombosis
Lancet 1: 259, 1975
- (142) Kempf V., van der Linden W., von Scheele C.:
Diagnosis of deep vein thrombosis with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -streptokinase: A clinical comparison with phlebography
Br Med J 4: 748, 1974
- (143) Kempf V., von Scheele C.:
Diagnosis of deep vein thrombosis with sodium pertechnetate
J Nucl Med 17: 1096, 1976

- (144) Kerrigan G.N.W., Buchanan M.R., Cade J.F., Regoeczi E., Hirsh J.:
Investigation of the mechanism of false positive
¹²⁵I-labelled fibrinogen scans
Br J Haematol 26: 469, 1974
- (145) Kilian J., Spilker D., Borst R.:
Wirkung von 6%iger Hydroxyäthylstärke, 4,5%igem Dextran 60
und 5,5%iger Oxypolygelatine auf Blutvolumen und Kreislauf
bei Versuchspersonen
Anästhesist 24: 193, 1975
- (146) Koekenberg L.J.L.:
Experimental use of Macrodex as a prophylaxis against post-
operative thromboembolism
Bull Soc Int Chir 21: 501, 1962
- (147) Koppenhagen K., Wiechmann A., Frey E., Wenig G., Latka H.,
Zühlke H.-V., Tank E., Hardieck J., Ernst E., Häring R.:
Klinisch experimentelle Ergebnisse mit Heparin-Dihydro-
ergotamin
Dtsch Med Wschr 102: 1374, 1977
- (148) Krähenbühl B.:
Diagnosis of deep venous thrombosis of lower limbs by
non-invasive techniques
in: New Trends in Venous Diseases. Ed.: Kappert A., Hans
Huber Publisher Bern, 1977, p 35
- (149) Kriesmann A., Huperz G., Grünberg G., Rädler M.:
Spätdiagnose der Becken- und Beinvenenthrombose
Med Klin 70: 1384, 1975
- (150) Krzywanek H.J.:
Die Diagnostik der venösen Thrombose
Therapiewoche 13: 1573, 1975
- (151) Kunz S., Drähne A., Briel R.C.:
Prophylaxe der postoperativen Thromboembolie - Erfahrungen
mit Heparin - Dihydergot in der Gynäkologie
in: Postoperative Thromboembolie, Hrsg.: Pabst H.W.,
Maurer G., Schattauer Verlag, Stuttgart 1977, S. 133

- (152) Larm O., Lindberg B., Svensson S.:
Studies on the length of side chains of dextran elaborated
by *Leuconostoc mesenteroides* NRRL B 512
Carbohydr Res 20: 39, 1971
- (153) Lenggenhager K.:
Genese, Prophylaxe und Therapie der postoperativen Fern-
thrombose
Helv Med Acta 6: 919, 1939
- (154) Le Quesne L.P.:
Relation between deep venous thrombosis and pulmonary
embolism in surgical patients
N Engl J Med 291: 1292, 1974
- (155) Le Quesne L.P.:
The prevention of deep vein thrombosis and pulmonary
embolism
Am J Surg 135: 421, 1978
- (156) Lewis D.H., Jansen H., Matheson N.:
The effect of dextran 40 on venous flow changes in the dog
induced by abdominal operations
Br J Surg 60: 312, 1973
- (157) Liedloff H., Hindersin P., Schuh W., Heerdegen R.:
Die Aussagekraft von Fibrin-spaltprodukten (F.S.P.) als
diagnostischer Thrombolyse-Parameter von thromboembolischen
Reaktionen bei Alloarthroplastiken des Hüftgelenks
Beitr Orthop Traumat 24: 134, 1977
- (158) Lindqvist R.:
Ultrasound as a complementary diagnostic method in deep
vein thrombosis of the leg
Acta Med Scand 201: 435, 1977

- (159) Lorenz W., Doenicke A., Meßmer K., Reimann H.-J.,
Thermann M., Lahn W., Berr J., Schmal A., Dormann P.,
Regenfuß P., Hamelmann H.:
Histamine release in human subjects by modified gelatin
(Haemaccel) and dextran: an explanation for anaphylactoid
reactions observed under clinical conditions?
Br J Anaesth 48: 151, 1976
- (160) Lowenberg R.J.:
Early diagnosis of phlebothrombosis with aid of a new
clinical test (sphygmomanometer cuff pain)
J Amer Med Ass 155: 1566, 1954
- (161) Lowenthal R.M.:
Toxicities of dextrans
Transfusion 16: 648, 1976
- (162) Ludlam C.A., Bolten A., Moore S., Cash J.D.:
New rapid method for diagnosis of deep venous thrombosis
Lancet 1: 259, 1975
- (163) Lüders K., Konold P., Otten G., Koslowski L.:
Postoperative Thromboembolieprophylaxe. Randomisierte
prospektive Untersuchung zum Vergleich einer Thrombosepro-
phylaxe mit Antikoagulantien und Dextran 60
Chirurg 44: 563, 1973
- (164) Matt E.M., Gruber U.F.:
Prophylaxe postoperativer thromboembolischer Komplikationen
mit subkutan verabreichten kleinen Heparin-Dosen
Fortschr Med 95: 669, 1977
- (165) Mavor G.E., Mahaffy R.E., Walker M.G., Duthie J.S.,
Dhall D.P., Gaddie J., Reid G.F.:
Peripheral venous scanning with ^{125}I -tagged fibrinogen
Lancet 1: 661, 1972
- (166) May R.:
Thrombophlebitis nach Phlebographie
Vasa 6: 169, 1977

- (167) May R., Nissl R.:
Die Phlebographie der unteren Extremität
Thieme-Verlag, Stuttgart 1973 2. Auflage
- (168) Mayer W.:
Thromboembolieprophylaxe in der Chirurgie
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1967
- (169) Mc Farlane A.S.:
In vivo behaviour of ^{131}I -fibrinogen
J Clin Invest 42: 346, 1963
- (170) Mc Ivor J., Anderson D.R., Britt R.P., Path M.R.C., Dovey P.:
Comparison of ^{125}I -labelled fibrinogen uptake and venography in the detection of recent deep-vein thrombosis in the leg
Br J Radiol 48: 1013, 1975
- (171) Meßmer K.:
Hemodilution
Surg Clin North America 55: 659, 1975
- (172) Meßmer K.:
Coumarins in the prevention of deep venous thrombosis
in: New Trends in Venous Diseases. Ed.: Kappert A.,
Hans Huber Publisher, Bern 1977, p 90
- (173) Meßmer K., Schmid-Schönbein H. (eds.):
Intentional Hemodilution
Biblioth Haemat Vol 41: Basel, 1975
- (174) Meßmer K., Sunder-Plassmann L., Jesch F., Görnandt L.,
Sinagowitz E., Kessler M.:
Oxygen supply of the tissues during limited normovolemic
hemodilution
Res Exp Med 159: 152, 1973
- (175) Metcalf M.J., Arfors K.E., McKenzie F.N., Smith G.,
Tangen O.:
Effect of dextran on the lysis of artificial thrombi
Europ Surg Res 6 (Suppl) 1: 28, 1974

- (176) Meyer O.:
Symptomenkomplex und Therapie des Ulcus phlebiticum
Münch Med Wschr 79: 551, 1932
- (177) Millar W.T., Smith J.F.B.:
Localization of deep-venous thrombosis using technetium-
99^m-labelled urokinase
Lancet 2: 695, 1974
- (178) Miller G.H., Hall R.J.C., Paneth M.:
Pulmonary embolectomy, heparin and streptokinase: Their
place in the treatment of acute massive pulmonary embolism
Am Heart J 93: 568, 1977
- (179) Mareno-Cabral R., Kistner R., Nordyke R.:
Importance of calf vein thrombophlebitis
Surgery 80: 735, 1976
- (180) Morris G.H., Mitchell J.R.A.:
Evaluation of ¹²⁵I-fibrinogen test for venous thrombosis
in patients with hip-fractures: comparison between isotope
scanning and necropsy findings
Br Med J 1: 264, 1977
- (181) Moser K.M., Brach G.B., Doland G.F.:
Clinically suspected deep venous thrombosis of the lower
extremities. A comparison of venography, impedance
plethysmography and radiolabelled fibrinogen
J Amer Med Ass 237: 2195, 1977
- (182) Moses W.R.:
The early diagnosis of phlebothrombosis
New Engl J Med 234: 288, 1946
- (183) Mostbeck A., Lofferer O., Partsch H.:
Nuklearmedizinischer Nachweis von venösen Abflußstörungen
im Bereich der Beine und des Beckens
Acta Med Austriaca 3: 120, 1976

- (184) Müller-Brand J., Fridrich R., Duckert F., Gruber U.F.,
Schmitt H.E.:
Tendenzen in der nuklearmedizinischen Thrombosedagnostik
Schweiz Med Wschr 106: 78, 1976
- (185) Mullick S.C., Wheeler H.B., Songster G.P.:
Diagnosis of deep vein thrombosis by measurement of
electrical impedance
Am J Surg 119: 417, 1970
- (186) Muzaffar T.Z., Stalker A.L., Bryce W.A.J., Dhall D.P.:
Dextrans and fibrin morphology
Nature 238: 288, 1972
- (187) Negus D., Pinto D.J., Le Quesne L.P., Brown N., Chapman M.:
¹²⁵I-labelled fibrinogen in the diagnosis of deep vein
thrombosis and its correlation with phlebography
Brit J Surg 55: 835, 1968
- (188) Neidhart P., Hofer B., Duckert F., Fridrich R.:
Die diagnostische Verwendung von ¹³¹I-Urokinase
Schweiz Med Wschr 104: 141, 1974
- (189) Nicolaides A.N., Kakkar V.V., Field E.S., Renney J.G.T.:
The origin of deep vein thrombosis: a venographic study
Br J Radiol 44: 653, 1971
- (190) Niederle P., Prerovsky I.:
Non-invasive diagnostic of deep vein thrombosis
Vasa 5: 346, 1976
- (191) Nilson I.M., Eiken O.:
Further studies on the effect of dextran of various
molecular weight on the coagulation mechanism
Thrombos Diathes Haemorrh 11: 38, 1964
- (192) O'Brien J.R.:
Heparin-thrombin clotting time of platelet poor plasma in
the diagnosis of deep venous thrombosis
Lancet 2: 4579, 1975

- (193) O'Brien J.R., Kakkar V.V.:
Peripheral venous scanning with ^{125}I -tagged fibrinogen
Lancet 1: 903, 1972
- (194) O'Donnell T.F.:
DVT or not DVT? That is the question
Surgery 79: 607, 1976
- (195) O'Donnell J.A., Lipp J., Hopson R.W.:
New methods of testing for deep venous thrombosis
Am Surg 44: 121, 1978
- (196) Pai B.Y.:
Portable profile scanning aparatus for detection of deep
venous thrombosis in the leg
Lancet 1: 893, 1971
- (197) Palko P.D., Nanson F.M., Fedoruk S.O.:
The early detection of deep venous thrombosis using
 ^{131}I -tagged fibrinogen
Canad. J Surg 7:215, 1964
- (198) Payr E.:
Gedanken und Beobachtungen über die Thromboemboliefrage.
Anregungen zu einer Sammelforschung
Zentr F Chir 57: 961, 1930
- (199) Peabody C.N.:
An objective sign of thrombophlebitis
Angiology 15: 434, 1964
- (200) Pertynski T.:
Isotope profile investigations for the detection of venous
thrombosis in the legs with the use of ^{131}I -albumin
macroaggregates
Nucl Med 14: 248, 1975
- (201) Peter K., Gander H.P., Lutz H., Nold W., Stosiek U.:
Die Beeinflussung der Blutgerinnung durch Hydroxyäthylstärke
Anästhesist 24: 219, 1975

- (202) Pratt G.H.:
An early sign of femoral thrombosis
J Amer Med Ass 140: 476, 1949
- (203) Prentice C.R.M.:
Labelled fibrinogen in the study of deep venous thrombosis
Recent Adv Clin Nucl Med 1: 129, 1975
- (204) Rabinov K., Paulin S.:
Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg
Arch Surg 104: 134, 1972
- (205) Ramirez T.O., Ramirez R.S.:
New early diagnostic sign of phlebitis of the lower
extremities
Am Heart J 50: 336, 1955
- (206) Rem J., Duckert F., Fridrich R., Gruber U.F.:
Subkutane kleine Heparindosen zur Thromboseprophylaxe in
der allgemeinen Chirurgie und Urologie
Schweiz Med Wschr 105: 827, 1975
- (207) Richards K.L., Armstrong J.D., Tikoff G., Hershgold E.J.,
Booth J.L., Rampton J.B.:
Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis
Arch Intern Med 136: 1091, 1976
- (208) Richter W.:
Immunologische Untersuchungen von Dextran Nebenwirkungen
Klin Anaesth 9: 48, 1975
- (209) Ring J., Meßmer K.:
Incidence and severity of anaphylactoid reactions to
colloid volume substitutes
Lancet 1: 466, 1977
- (210) Ring J., Meßmer K.:
Anaphylaktoide Reaktionen nach Infusion kolloidaler
Volumenersatzmittel
Pädiat Prax 17: 283, 1976

- (211) Ring J., Seifert J., Meßmer K., Brendel W.:
Untersuchungen zur Frage der Nebenwirkungen bei Anwendung
von Plasmaersatzmitteln
Klin Anästhesiol Intensivther 9: 58, 1975
- (212) Rosenfeld E.L., Saienko A.S.:
Metabolism in vivo of clinical dextran
Clin Chim Acta 10: 223, 1964
- (213) Rosengarten D.S.:
The natural history of postoperative deep vein thrombosis
Austr N Z J Surg 40: 285, 1971
- (214) Rosenthal L.:
Combined inferior venacavography, iliac venography and lung
imaging with 99^{m}Tc albumin macro-aggregates
Radiology 98: 620, 1971
- (215) Ruckley C.V.:
Heparin versus Dextran in the prevention of deep vein
thrombosis. A multi-unit controlled trail.
Lancet 2: 118, 1974
- (216) Ruckley C.V., Jones D.R.B., McIntyre I.M.C., Vailescu C.:
The relationship between ^{125}I -fibrinogen detected throm-
bosis and pulmonary embolism
Thrombos Haemostas 34: 565, 1976
- (217) Ryo U.V., Qazi M., Srikantaswamy S., Pinsky S.:
Radionuclide venography: correlation with contrast venography
J Nucl Med 18: 11, 1977
- (218) Sagar S., Stamatakis J.D., Higgins A.F., Nairn D.,
Maffei F.H., Thomas D.P., Kakkar V.V.:
Efficiency of low-dose heparin in prevention of extensive
deep vein thrombosis in patients undergoing total-hip
replacement
Lancet 1: 1151, 1976

- (219) Saldeen T.:
The microembolism syndrome
Microvasc Res 11: 227, 1976
- (220) Salzman E.W.:
Diagnosis of deep venous thrombosis
Thrombos Haemostas 33: 457, 1975
- (221) Salzman E.W.:
Drugs affecting platelet function in venous thromboembolism
Thrombos Diathes Haemorrh (Suppl) 60: 497, 1974
- (222) Segesser D., Gruber U.F.:
Vergleich der Wirksamkeit von Natriumheparinat und Calciumheparinat zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen
Arzneim Forsch 27: 2157, 1977
- (223) Sevitt S., Gallagher N.:
Venous thrombosis and pulmonary embolism
Brit J Surg 48: 475, 1961
- (224) Shanik D.G., Mc Erlean D.P., Keaveny T.V.:
The value of Doppler-ultrasound in the diagnosis of deep vein thrombosis
Ir J Med Sci 146: 97, 1977
- (225) Sharnoff J.G., Kass H.H., Mistica B.A.:
A plan of heparinisation of the surgical patient to prevent postoperative thromboembolism
Surg Gynec Obstet 115: 75, 1962
- (226) Shaver N., Duboff S.:
Physical signs in the early diagnosis of thrombophlebitis
Angiology 22: 18, 1971
- (227) Sigel B., Popky G.L., Wagner D.K., Boland J.P., Mapp E.McD., Feigh P.:
Comparison of clinical and Doppler ultrasound evaluation of confirmed lower extremity venous disease
Surgery 64: 332, 1968

- (228) Sion A., Lopez-Majano V.:
Incidence of pulmonary embolism
Respiration 36: 181, 1978
- (229) Snyder W.S., Ford M.R., Warner G.G., Fisher H.L.:
Estimates of absorbed fractions for monoenergetic photon
sources uniformly distributed in various organs of a
heterogeneous phantom
J Nucl Med (Suppl) 3: 5, 1969
- (230) Sobottka M.R.:
Prevention of postoperative deep vein thrombosis by low
molecular weight dextran
in: General Surgery, Orthopaedics, Plastic Surgery
Controversial Opinions. Eds.: Greep J.M., de Boer H.H.M.,
den Olter G.
Excerpta Medica, Amsterdam and Oxford, 1976, p 184
- (231) Schander K.:
Der heutige Stand der Thromboembolieprophylaxe in der
Geburtshilfe und Gynäkologie
Gynäkologe 10: 198, 1977
- (232) Scharrer I.:
Thromboseprophylaxe mit Antikoagulantien
Therapiewoche 13: 1609, 1975
- (233) Schaub N., Duckert F., Fridrich R., Gruber U.F.:
Häufigkeit postoperativer tiefer Venenthrombosen bei
Patienten der allgemeinen Chirurgie und Urologie
Langenbecks Arch Chir 340: 23, 1975
- (234) Schmitt H.E.:
Aszendierende Phlebographie bei tiefer Venenthrombose
Hans Huber Verlag, Bern-Stuttgart-Wien, 1977
- (235) Schorr D.M., Gruber U.F.:
Prophylaxe thromboembolischer Komplikationen in der
operativen Gynäkologie
Geburtsh Frauenheilk 37: 291, 1977

- (236) Schottky H., Niemann W.:
Einfluß zweier Dextranpräparate auf die postoperative
Thrombosefrequenz nach totalem Hüftgelenkersatz
Med Welt 26: 1282, 1975
- (237) Schuh W., Hellinger I.:
Das postthrombotische Syndrom nach orthopädischen Opera-
tionen
Beitr Orthop Traumatol 22: 501, 1975
- (238) Stamm H.:
Thromboseprophylaxe in Gynäkologie und Geburtshilfe
Ther Umschau 34: 368, 1977
- (239) Steinmann E., Duckert F., Gruber U.F.:
Wert von Dextran 70 zur Thromboseprophylaxe in der all-
gemeinen Chirurgie, Orthopädie, Urologie und Gynäkologie
Schweiz Med Wschr 105: 1637, 1975
- (240) Stephenson C.B.S., Wallace J.C., Vaughan J.V.:
Dextran 70 in the prevention of postoperative deep-vein
thrombosis with observations on pulmonary embolism:
Report on a pilot study
N Z Med J 77: 302, 1973
- (241) Storen E.J., Auensen C.A.:
The clinical and roentgenological course of deep-vein
thrombosis
J Oslo City Hosp 21: 141, 1971
- (242) Strandness D.E.:
Thrombosis detection by ultrasound, plethysmography and
phlebography
Semin Nucl Med 12: 213, 1977
- (243) Strandness D.E., Sumner D.S.:
Ultrasonic velocity detector in the diagnosis of thrombo-
phlebitis
Arch Surg 104: 180, 1972

- (244) Straub P.W.:
Der Radiofibrinogen Thrombosetest
Schweiz Med Wschr 105: 388, 1975
- (245) Sturm V., Gruber U.F.:
Die Verhütung der postoperativen thromboembolischen
Komplikationen
Hippokrates 48: 52, 1977
- (246) Sturm V., Gruber U.F.:
Wert der Kumarinderivate zur Thromboembolieprophylaxe in
der Chirurgie, Orthopädie und Gynäkologie
Schweiz Med Wschr 104: 43, 1974
- (247) Takeda Y.:
Studies of the metabolism and distribution of fibrinogen
in healthy men with autologous ^{125}I -labelled fibrinogen
J Clin Invest 45: 103, 1966
- (248) Tangen O., Wik K.O., Almqvist I.A.M., Arfors K.-E., Hint H.C.:
Effects of dextran on the structure and plasmin-induced
lysis of human fibrin
Thromb Res 1: 487, 1972
- (249) Thomas M.L.:
Phlebography
Arch Surg 104: 145, 1972
- (250) Thomas M.L., Carty H.:
The appearances of artefacts on lower limbs phlebograms
Clin Radiol 26: 527, 1975
- (251) Thomas M.L., O'Dwyer J.A.:
Site of origin of deep vein thrombosis in the calf
Acta Radiol 18: 418, 1977
- (252) Tow D.E.:
Thrombus detection: here and now
J Nucl Med 18: 90, 1977

- (253) Trübestein G., Essner H., Sobbe A.:
Die fibrinolytische Therapie bei arterieller Verschluss-
krankheit und Phlebothrombosen
Dtsch Med Wschr 100: 1678, 1975
- (254) Van der Pompe G., Cox P.H.:
 ^{125}I -fibrinogen uptake in inflammatory foot disease as a
complication factor in detection of deep vein thrombosis
Br J Radiol 49: 348, 1976
- (255) Van Vroonhoven T.J.H.V., van Zigl J., Muller H.:
Low-dose subcutaneous heparin versus oral anticoagulants
in the prevention of postoperative deep-venous thrombosis
Lancet 1: 375, 1974
- (256) Verstraete M.:
The prevention of postoperative deep vein thrombosis and
pulmonary embolism with low dose subcutaneous heparin
and dextran
Surg Gynec Obstet 143: 981, 1976
- (257) Vinazzer H.:
Neue Methoden zur Früherkennung thromboembolischer Erkan-
kungen
Folia Haematol 102: 130, 1975
- (258) Vinazzer V.:
Die postoperative Thrombosebereitschaft
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1973
- (259) Von Hospenthal J., Frey C., Rutishauser G., Gruber U.F.:
Thromboseprophylaxe bei transurethraler Prostataresektion
Urologe 16: 88, 1977
- (260) Walkley J.W., Tillmann J., Bonnar J.:
The persistance of dextran in blood following its infusion,
during surgery, for prophylaxis against thromboembolism
J Pharma Pharmac 28: 29, 1976

- (261) Wallenbeck I.A.M., Tangen O.:
On the lysis of fibrin formed in the presence of dextran
and other macromolecules
Thromb Res 6: 75, 1975

- (262) Warlow C.P., Ogston D.:
The ¹²⁵I-fibrinogen technique in the diagnosis of venous
thrombosis
Clin Haematol 2: 199, 1973

- (263) Weiss H.J.:
The effect of clinical dextran on platelet aggregation,
adhesion and ADP release in man: in vitro and in vivo
studies
J Lab Clin Med 69: 37, 1967

- (264) Wenzel E., Kessler H., Nienhaus K.H.:
Klinische Aspekte zur Epidemiologie und Äthiologie der
venösen Thrombose
in: Postoperative Thromboembolieprophylaxe. Hrsg.: Pabst
H.W., Maurer G., Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1977 S.5

- (265) Wessler S., Yin E.:
On the antithrombotic action of heparin
Thrombos Diathes Haemorrh 33: 71, 1974

- (266) Westermann K., Trentz O., Pretschner P., Mellmann J.,
Reuter Th.:
Medikamentöse Thromboembolieprophylaxe bei hüftchirurgischen Eingriffen
in: Postoperative Thromboembolieprophylaxe, Hrsg: Pabst
H.W., Maurer G., Schattauer-Verlag Stuttgart 1977, S. 145

- (267) Wheeler H.B., Pearson D., O'Connell D., Mullick S.C.:
Impedance phlebography. Technique, interpretation and
results
Arch Surg 104: 164, 1972

- (268) Widmer L.K., Bollinger A.:
Early diagnosis of deep venous thrombosis
in: New Trends in Venous Disease. Ed.: Kappert A.,
Hans Huber Publisher Bern, 1977 p 14
- (269) Wilhelm K., Brader J.-J., Beer H.-P., Lauterjung K.L.,
Meßmer K.:
Thromboseprophylaxe mit niedrig dosiertem Dextran 60
Münch Med Wschr 120: 223, 1978
- (270) Wood E.H., Prentice C.R.M., Mc Nicol G.P.:
Association of fibrinogen-fibrinrelated antigen with post-
operative deep-vein thrombosis and systemic complications
Lancet 1: 166, 1972
- (271) Yao J.S.T., Henkin R.E.:
Combined isotope venography and lung scanning: A new
diagnostic approach to thromboembolism
Arch Surg 107: 146, 1973
- (272) Zeitler E., Schoop W.:
Diagnostik mit Isotopen bei arteriellen und venösen Durch-
blutungsstörungen der Extremitäten
Huber-Verlag, Stuttgart 1973
- (273) Zekert F.:
Thrombosen, Embolien und Aggregationshemmer in der Chirurgie
Fortschr Med 94: 1791, 1976

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. K. Meßmer, der die Planung, Durchführung und Auswertung dieser Studie stets durch wertvolle Kritik und Anregung unterstützte.

Bei Herrn Prof. Dr. K. Wilhelm bedanke ich mich herzlich für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie in der Chirurgischen Universitätsklinik.

Dem Strahlenschutzbeauftragten der Chirurgischen Universitätsklinik München, Herrn Priv. Doz. Dr. J. Seifert danke ich für die Beratung in nuklearmedizinischer Hinsicht im Verlauf der Arbeit.

Für die Unterstützung bei der Anfertigung der Abbildungen bedanke ich mich bei den medizinisch-technischen Assistentinnen Fräulein S. Pfeffer, Fräulein R. Pfeiffer, sowie bei Herrn Ing. grad. W. Reisch.

LEBENS LAUF

Am 14. September 1949 wurde ich als erstes von vier Kindern des Kaufmanns Johann Brader und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Kößler, in Memmingen geboren.

Von 1956 bis 1961 besuchte ich die Volksschule in Memmingen.

Im Herbst 1961 trat ich auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Bernhard-Strigel Gymnasium in Memmingen über, an welchem ich 1970 das Abitur ablegte.

Ab 1971 begann ich die Berufsausbildung für das Zahntechnikerhandwerk, die ich im Herbst 1973 mit der Gesellenprüfung in München beendete.

Die Zulassung zum Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München erhielt ich für das Wintersemester 1973/74. An dieser Universität begann ich im Wintersemester 1974/75 das Studium der Zahnmedizin.

Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Sommer 1974, die zahnärztliche Vorprüfung legte ich ebenso wie den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung nach dem Sommersemester 1975 ab.

Nach dem zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung im Herbst 1977 erfolgte meine praktische Ausbildung an der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke der Universität München, am Städtischen Krankenhaus Ingolstadt, sowie am Städtischen Krankenhaus München-Neuperlach.

Den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung legte ich im Wintersemester 1978/79 ab.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 1. Juni 1979 erteilt.

